

# ATEROMA

BOLETIN OFICIAL DE LA SOLAT Y DE LA SILAT BAJO LA RESPONSABILIDAD  
DE LA ASOCIACION BOLIVIANA DE ATEROESCLEROSIS

Septiembre 2011 samcordovaroca@yahoo.com.ar Volumen 8 N°3  
samcordovaroca@gmail.com

## EDITORIAL

### Editorial

#### Rol de la Educación en Diabetes... ¿Importa?

*"La Educación en Diabetes no es parte del tratamiento, es el tratamiento" (Dr. E.P. Joslín 1923).*

La diabetología de finales del siglo XX asumió la idea clara de que no existe tratamiento eficaz de la diabetes mellitus (DM) sin educación y entrenamiento de su portador. Pero este proceso educativo no siempre se desarrolla de manera sistemática y muy frecuentemente adolece de falta de habilidad en ese otro saber que exige cuidar y enseñar a vigilarse. Es en este sentido donde se orienta la propuesta de que la educación debe ser el último eslabón en la cadena de la atención integral a las personas con DM.

El objetivo principal de la educación es entonces entregar las herramientas para mejorar tanto la calidad de vida del propio portador de DM como de su núcleo familiar, evitando la aparición de complicaciones a corto y largo plazo y garantizándoles el desarrollo normal de las actividades diarias.

Para ello es necesario mantener cifras normales de glucosa en sangre mediante un tratamiento adecuado que descansa en gran medida en las manos del paciente. De su nivel de comprensión, motivación y destrezas prácticas para afrontar las exigencias del autocuidado diario dependerá el éxito o fracaso de cualquier indicación terapéutica. Todo contacto con el paciente tiene entonces un objetivo educativo ya sea explícito o implícito, por lo cual no existe tratamiento eficaz de la DM sin educación y entrenamiento de su portador.

Educar al paciente es lograr que este internalice los conocimientos y destrezas necesarias para afrontar las exigencias del tratamiento así como promover en él las motivaciones y los sentimientos de seguridad y responsabilidad para asegurar diariamente su autocontrol, sin afectar su autoestima y bienestar general.

la importancia de la dimensión educativa en el cuidado y control de las personas con DM. Basta sólo reflexionar sobre el desequilibrio que afrontamos en nuestros días entre los avances clínicos y terapéuticos alcanzados en el pasado siglo, y su verdadero impacto en la calidad de vida de las personas con DM. La brecha es enorme.

El descubrimiento de la insulina y su continuo desarrollo hasta la creación de análogos, el surgimiento y perfeccionamiento de las familias de los antidiabéticos orales y otros procedimientos, lograron avanzar desde una enfermedad mortal a una enfermedad crónica controlable, así como también garantizar que una persona con DM pueda llevar una vida similar a las personas no diabéticas.

Estudios sobre las posibles causas de la DM demuestran que hábitos alimentarios no sanos, sobrepeso corporal, vida sedentaria y estrés, pueden ser desencadenantes del desarrollo clínico de la DM, mientras que el peso corporal ideal, la alimentación balanceada y el aumento de actividad física la evitan o retardan. Sin embargo, su prevalencia sigue en aumento, y un alto porcentaje de personas con DM no alcanzan el control metabólico y se complican, restando años a su vida y vida a sus años. En el campo de la DM, es necesario contar con una estrategia de educación terapéutica, diseñada de acuerdo con las características propias de cada población y las necesidades directas de las personas.

Es por eso que nos enfrentamos a un gran desafío en el siglo XXI para salvar el gran abismo que existe entre los avances científicos y el control que debe aportar el propio paciente. Con esto se logra una educación en forma integral, social y cultural.

**Prof. Dra. María Loreto Aguirre C.**  
Médico Especialista en Medicina Interna y Diabetes  
Directora Ejecutiva de la Asociación de Diabéticos de Chile.

#### DIRECTIVA

##### ASOBAT (2010 - 2012)

###### Presidente

Dr. Javier Córdova López

###### Vicepresidente

Dra. Isabel Cárdenas

###### Secretario General

Dr. Eligio Copari

###### Tesorera

Dra. Wilma Salinas

###### Delegada SOLAT

Dra. Wilma Salinas

#### CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)

Dr. Eduardo Aranda Torrelio

Dra. Karina Chavarria

Dr. Rubén Peredo

#### CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. M. Loreto Aguirre *Chile*

Dr. Manlio Blanco *México*

Dr. Manuel Carrageta *Portugal*

Dr. José E. Fernandez-Britto *Cuba*

Dr. Francisco Fonseca *Brasil*

Dra. Gloria Larrabure *Perú*

Dra. Silvia Lissman *Uruguay*

Dr. Emilio Ros *España*

Dr. Iván Darío Sierra *Colombia*

Dr. Jorge Solano *Paraguay*

Dr. Pedro A. Tesone *Argentina*

Dr. Jorge E. Torres *Uruguay*

Dr. Hermes Xavier *Brasil*

Dr. Rafael Violante *México*

Dr. Adolfo Zavala *Argentina*

Dr. Mario Zubiato *Perú*



## ESC/EAS: Las Nuevas Recomendaciones Estrechan los Objetivos de Lípidos para la Dislipidemia

European Atherosclerosis Society 2011 Congress

La **Sociedad Europea de Cardiología (ESC)** y la **Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS)** han emitido nuevas guías para el manejo de pacientes con dislipidemia. Las nuevas guías focalizan en el puntaje del **Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE)** para evaluar el riesgo individual de los pacientes, estimando el riesgo a 10 años de un evento aterosclerótico fatal, incluyendo IM, ictus, enfermedad arterial oclusiva, y muerte cardiaca súbita.

Presentaron los detalles de las guías ESC/EAS para el manejo de las dislipidemias durante una sesión plenaria del European Atherosclerosis Society 2011 Congress. Catapano destacó que el colesterol LDL sigue siendo el objetivo principal en el manejo de pacientes con dislipidemia, pero a diferencia de las guías del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), el grupo de trabajo Europeo ofrece menor margen de maniobra a los médicos.

Para pacientes con riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular, los niveles de C-LDL deben reducirse a menos de 70 mg/dL, un objetivo que no es opcional, como lo es en las directrices del NCEP. Si el objetivo <70 mg/dL no se pudo alcanzar, deberá intentarse una reducción >50% en el C-LDL. El objetivo no opcional es una recomendación clase IA, lo que significa que hay evidencia y/o acuerdo general de que la terapia es beneficiosa o útil y se deriva de múltiples ensayos clínicos aleatorios.

Para pacientes con riesgo alto, el blanco de C-LDL es <100 mg/dL. Entre aquellos pacientes con riesgo moderado de enfermedad cardiovascular, aquellos con un nivel SCORE variando de >1% a <5%, la nueva meta de tratamiento es menos de 115 mg/dL, un nivel que es menor que el blanco de 130 mg/dL recomendado en

el NCEP ATP III. Para pacientes de riesgo moderado, la evidencia no es tan fuerte y está basada en opinión de consenso o en un pequeño número de estudios retrospectivos y registros.

En relación a las opciones de tratamiento, se recomienda la terapia con estatinas a las dosis más altas posibles o la dosis tolerable más alta para alcanzar el objetivo de C-LDL. Para pacientes con intolerancia a las estatinas, recomiendo secuestradores de los ácidos biliares o ácido nicotínico. Sobre la base de pruebas más débiles, también afirman que un inhibidor de la absorción del colesterol, solo o en combinación con secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico, se puede considerar en estos pacientes con intolerancia a las estatinas.

Además de la recomendación del C-LDL, como objetivo principal, el "Task force ESC / EAS" recomienda que el colesterol total puede ser considerado como objetivo de tratamiento, si los análisis de otros lípidos no están disponibles y que los triglicéridos deben ser analizados durante el tratamiento de las dislipidemias en pacientes con niveles altos de triglicéridos. El colesterol no-HDL debe ser considerado un objetivo secundario en pacientes con hiperlipidemias combinadas, diabetes, síndrome metabólico o insuficiencia renal crónica, al igual que la apolipoproteína B (apoB).

Por otro lado, las pautas no sugieren una meta específica para el colesterol HDL o de relaciones de apoB/apoA1 y colesterol no-HDL / colesterol HDL. Aunque las directrices no recomiendan una meta específica para los niveles de colesterol HDL, esto no significa que deban ser ignorados. El C-HDL es un fuerte factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y se recomienda su uso para estimar el riesgo. El ácido nicotínico es el fármaco más

eficaz para elevar el colesterol HDL y "debe ser considerado," de acuerdo con el ESC / EAS, aunque las estatinas y fibratos también pueden aumentar el C-HDL.

Los grandes ensayos sobre morbilidad y mortalidad diseñados para mostrar un beneficio clínico con drogas que aumentan el C-HDL han quedado cortos. **The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)** study de dosis alta de niacina de liberación extendida, dado en adición a la terapia con estatinas en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, triglicéridos (TG) altos, y bajos niveles de C-HDL fue interrumpido prematuramente debido a que la niacina no ofreció beneficios adicionales en esta población de pacientes. **The Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)** study, otro ensayo de gran tamaño con la niacina, todavía está en curso. Torcetrapib, un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), se detuvo en seco cuando se demostró que la droga aumentaba el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares.

Los estudios con fibratos han sido decepcionantes, los estudios **ACCORD-Lipid** y **FIELD** fallaron en mostrar un beneficio con el uso de **fenofibrato**.

Las nuevas guías también dan directrices sobre el manejo en un rango de pacientes, incluyendo mujeres, ancianos, diabéticos, y aquellos con enfermedad renal crónica. La población anciana obtiene beneficios similares bajando el LDL que los pacientes más jóvenes, de acuerdo al task force, y no hay razón para tratar a las mujeres de forma diferente.

## EAS: Nueva Declaración sobre Triglicéridos (TG) Altos y Colesterol HDL Bajo

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, y col; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32:1345-61.

Incluso con niveles en meta de C-LDL, los pacientes con anomalías cardiometabólicas permanecen en riesgo alto de eventos cardiovasculares.

Este documento tiene como objetivo (i) evaluar críticamente la evidencia de que niveles elevados de triglicéridos (TG) y niveles bajos de C-HDL son factores de riesgo cardiovascular, y (ii) aconsejar sobre las estrategias terapéuticas para el manejo. Un consenso de expertos de la **European Atherosclerosis Society (EAS)** ha emitido nuevas recomendaciones para el manejo de los pacientes con TG elevados y c-HDL bajo. Para los pacientes con niveles altos de TG o niveles bajos de c-HDL, la primera medida es la modificación del estilo de vida, pero también se recomiendan, los fibratos, la niacina o aun la intensificación de la terapia con estatinas.

Las nuevas recomendaciones, que fueron presentadas en el Congreso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011, establecen que el enfoque del tratamiento debería ser en pacientes con riesgo alto de enfermedad cardiovascular (CV) con niveles de TG >150 mg / dL y / o c-HDL <40 mg / dL. En la revisión, el panel evalúa la evidencia que apoya la relación entre lipoproteínas ricas en TG, c-HDL, y las enfermedades cardiovasculares; se recomienda que en una mejoría insuficiente tras un tratamiento intensivo de estilo de vida, los médicos deberían considerar la adición de niacina o una terapia con fibratos o intensificar aún la reducción de c-LDL.

El propósito de las nuevas recomendaciones es también para recordar a la comunidad médica que las metas de las lipoproteínas ricas en TG y c-HDL bajo pueden proporcionar una mayor reducción en el riesgo CV para los pacientes con anomalías metabólicas que ya se encuentran con el c-LDL en meta. El nuevo informe es una reorientación, y sugiere a los médicos a pensar acerca de otros factores de riesgo residual para enfermedad CV en pacientes tratados con estatinas.

**Qué Acerca del AIM-HIGH Study (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes)?**

El **National Heart, Lung, and Blood Institute**- patrocinador del estudio con dosis alta de niacina de liberación extendida dada en adición a la terapia con estatinas en pacientes con historia de enfermedad CV, TG altos y c-HDL fue detenido 18 meses antes de lo previsto debido a que la niacina no ofrecía ningún beneficio adicional en esta población de pacientes.

Los efectos antiateroscleróticos de la niacina cuando se usaron con una estatina en estudios de imágenes de la placa, y un meta-análisis de estudios con niacina también mostraron un beneficio clínico en pacientes con enfermedad cardiometabólica. Los pacientes del AIM-HIGH estaban muy bien tratados con modificaciones intensivas del estilo de vida y terapia estatínica.

"Esto significa que las placas de estas personas se habían beneficiado de la terapia intensiva con estatinas, y sabemos que la terapia intensiva a niveles muy bajos de c-LDL resulta en una reducción significativa de eventos clínicos" (Chapman). "En este momento, no sabemos el estado de las placas en el AIM-HIGH, y una de las

debilidades del estudio fue que no había imágenes realizadas" (Chapman).

Es probable que el incremento de c-HDL de 10% a 15% no hubiera sido suficiente para dar lugar a una reducción significativa de eventos cardiovasculares, probablemente habrían tenido que aumentar el c-HDL 25% a 30% para reducir los eventos cardiovasculares.

**Los fibratos también un problema para la FDA?**

Los datos están mezclados y son algo controversiales. El fenofibrato fue aprobado el 2008 para ser utilizado con una estatina para reducir los TG y aumentar el c-HDL en pacientes diabéticos con dislipidemia mixta / enfermedad coronaria o los que estaban en riesgo de enfermedad coronaria, pero que están en tratamiento con estatinas. En el estudio **ACCORD-lípidos**, la combinación de fenofibrato y simvastatina versus simvastatina sola, no mostró beneficio en el resultado primario. El estudio **FIELD** tampoco mostró diferencia significativa en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los diabéticos con fenofibrato vs. placebo.

Sin embargo, los análisis de subgrupos sugieren que hubo un beneficio en pacientes con c-HDL muy bajo y niveles de TG altos (niveles basales de TG > 204 mg/dL y el c-HDL <34 mg / dL).

A finales de mayo, el panel de asesores de la **Food and Drug Administration** recomendó a Abbott la realización de un nuevo estudio con fenofibrato en pacientes diabéticos que tienen su c-LDL en meta con estatinas, pero que aún tengan los TG altos y c-HDL bajo. Los pacientes deberán ser asignados al azar a una estatina más fenofibrato o a una estatina más placebo, y el punto final primario del estudio debe basarse en los resultados clínicos y no sólo los cambios en los niveles de TG o de c-HDL.

Resumiendo, la evidencia actual apoya una asociación causal entre TG elevados y sus remanentes, niveles bajos de C-HDL, y el riesgo cardiovascular. Esta interpretación se basa en estudios genéticos y mecanicistas de TG y remanentes, junto con los datos epidemiológicos que sugieren la asociación de TG circulantes y la enfermedad cardiovascular. Para el HDL, los datos de intervenciones clínicas, epidemiológicas y mecanicistas son consistentes con la opinión de que niveles bajos de C-HDL contribuyen al riesgo cardiovascular elevado; sin embargo la evidencia genética no es clara, lo que podría reflejar la complejidad del metabolismo del HDL. El grupo considera como una orientación terapéutica los TG elevados ( $\geq 1,7$  mmol / L o 150 mg / dL), y / o niveles bajos de C-HDL ( $< 1,0$  mmol / L o 40 mg / dL). El primer paso debe ser intervención en el estilo de vida junto con la consideración del cumplimiento de la farmacoterapia y las causas secundarias de dislipidemia. Las decisiones de tratamiento con respecto a la terapia de combinación con estatinas deben tener en cuenta los aspectos de seguridad pertinentes, por ejemplo, el riesgo de elevación de la glucemia, ácido úrico o de las enzimas hepáticas con la niacina, y miopatía, aumento de la creatinina sérica y la colicitiasis con fibratos. Estas recomendaciones facilitarán la reducción del riesgo cardiovascular importante que persiste en los pacientes con anomalías cardiometabólicas con C-LDL en meta.

# El Síndrome Metabólico (SM) Ligado a Enfermedad Renal

Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; DOI:10.2215/CJN.02180311.

Estudios observacionales han reportado una asociación entre SM y microalbuminuria o proteinuria y enfermedad renal crónica (ERC) con diferentes estimaciones de riesgo. El objetivo fue revisar de forma sistemática la relación entre el SM, sus componentes, y el desarrollo de microalbuminuria o proteinuria y ERC.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE (1966 a octubre de 2010), Scopus y Web of Science de estudios de cohorte prospectivos con intervalos de confianza (IC) que reportaban el desarrollo de microalbuminuria o proteinuria y / o ERC en los participantes con SM. Las estimaciones de riesgo para eGFR <60 mL / min/ 1,73

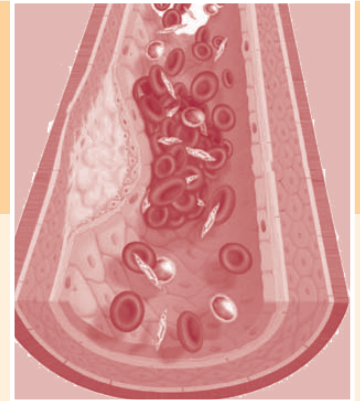
m<sup>2</sup> fueron extraídos de los estudios individuales y se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios. Los resultados para la proteinuria no se agruparon debido al número pequeño de estudios.

Se incluyeron once estudios (n = 30,146). El SM se asoció significativamente con el desarrollo de la TFG <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (odds ratio, 1.55, IC 95%, 1.34, 1.80). La fuerza de esta asociación parecía aumentar a medida que el número de componentes del SM aumentó (tendencia valor de p = 0.02). En pacientes con SM, el odds ratio (IC 95%) para el desarrollo de la eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, para cada componente del

SM fueron: presión arterial elevada 1.61 (1.29, 2.01), triglicéridos elevados 1.27 (1.11, 1.46), colesterol HDL bajo 1.23 (1.12, 1.36), obesidad abdominal 1.19 (1.05 a 1.34), y glucemia en ayunas 1.14 (1.03 a 1.26). Tres estudios informaron un aumento en el riesgo para el desarrollo de microalbuminuria o proteinuria franca con el SM.

En conclusión, el SM y sus componentes están asociados con el desarrollo del TFG <60 mL/ min/ 1.73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria o proteinuria franca.

## Conferencias



### Conferencias Presentadas en el V Curso Internacional de Manejo del Paciente con Diabetes Mellitus-II Curso Latinoamericano de Diabetes Mellitus - ALAD (La Paz, Bolivia 13 al 15 de julio de 2011)

#### 1. Alimentación del Paciente con Diabetes

Carlos O. Mendivil, MD, PhD\*

##### 1. Balance energético del cuerpo:

Toda la energía que ingresa al organismo viene por la ingesta dietaria. De este total, la energía se destina a tres rubros principales: gasto metabólico basal, actividad física y termogénesis adaptativa (energía que se disipa en forma de calor). Si después de haber suplido estas necesidades hay excedentes, la energía sobrante se acumula en el tejido adiposo en forma de triglicéridos (TG).

Dado que el gasto metabólico basal y la termogénesis adaptativa están casi totalmente determinados por factores no modificables, la única manera de reducir el peso corporal es reduciendo la ingesta calórica o incrementando el gasto en actividad física.

##### 2. Objetivo del plan de alimentación:

En el contexto de la diabetes tipo 2 (DM), más del 85% de los pacientes tiene algún grado de sobrepeso; el objetivo a buscar debe ser que el paciente pierda peso sin perder control metabólico (sin elevaciones de la glucemia/hemoglobina glucosilada A1c).

##### 3. Cálculo y distribución del valor calórico total (VCT):

El VCT es el total de calorías a ingerir cada día. El VCT se calcula como el producto del peso ideal (PI) por el gasto calórico por trabajo (GCT). El PI se puede aproximar fácilmente como: 22 x (talla en m) x (talla en m). En cuanto al GCT, una mnemotecnica sencilla es:

- Si la persona trabaja más de sentado y en espacios cerrados: gasto leve: 25-30 Cal/Kg/d.
- Si la persona trabaja mucho tiempo de pie y haciendo desplazamientos, pero no desplaza pesos ni trabaja a la intemperie: gasto moderado: 30-40 Cal/Kg/d.
- Si la persona trabaja haciendo un gran esfuerzo muscular, desplazando pesos o a la intemperie: gasto intenso: 40-45 Cal/Kg/d.

El valor exacto habrá que estimarlo aproximadamente en cada paciente. Después de multiplicar PI x GCT, es necesario adaptar el VCT a la situación de peso del paciente, así:

- Si el paciente está en bajo peso (IMC<20), damos una dieta hipercalórica (sumamos 300 calorías al VCT calculado).
- Si el paciente está en peso normal (IMC 20-25), damos una dieta normocalórica (exactamente el VCT calculado).
- Si el paciente está en sobrepeso (IMC>25), damos una dieta hipocalórica (restamos 300-600 calorías al VCT calculado).

Una vez calculado el VCT, hay que distribuirlo entre los tres grupos de macronutrientes, carbohidratos, lípidos y proteínas. De acuerdo a la evidencia actual sobre el impacto de la alimentación en el control de la DM, la mejor distribución es: <50% carbohidratos, 25-35% grasas respetando límites según tipo de grasa (ver después) y 15-25% proteínas respetando límites de acuerdo a función renal (ver después).

##### 4. Carbohidratos en el paciente con diabetes:

Los elementos fundamentales a recordar en cuanto a carbohidratos en la alimentación del paciente con DM son:

- No deben representar más del 50% del VCT.

- Cuando se consuman en cereales se deben preferir los integrales.
- Restringir al máximo carbohidratos simples (azúcares) y alimentos ricos en azúcares.
- Entre los carbohidratos que se utilicen, debe haber una preponderancia de los carbohidratos de bajo índice glucémico. El índice glucémico de un alimento que contenga carbohidratos se puede consultar en un sitio web desarrollado por la Universidad de Sydney, Australia: [www.glycemicindex.com](http://www.glycemicindex.com)

##### 5. Edulcorantes artificiales:

Los edulcorantes artificiales son de ayuda en el tratamiento del paciente con DM, aunque existe evidencia indirecta de que pueden propiciar una mayor ingesta calórica horas después de ser consumidos. A pesar de ello son muy útiles en el paciente que extraña el sabor dulce. Los más empleados son: Sacarina (algunos pacientes se quejan de su sabor metálico), ciclamatos, aspartame (uno de los compuestos sintéticos mas consumidos por la humanidad), acesulfame K (empleado sobre todo en alimentos procesados), sucralosa (muchos opinan que tiene el sabor mas similar al azúcar) y alitame (el más dulce/potente de todos). En Latinoamérica se emplea mucho la estevia, cuyos compuestos activos (esteviósido y rebaudiósido A), no tienen ningún valor calórico y poseen un alto poder edulcorante. No existen reportes de efectos adversos serios con estevia.

##### 6. Lípidos en la alimentación del paciente con diabetes:

El principal determinante de los lípidos plasmáticos y su relación con el riesgo cardiovascular no es el colesterol dietario, sino la composición de los ácidos grasos (AG) de la dieta. Los once principales ácidos grasos de la dieta se pueden clasificar en:

- Saturados e hipercolesterolemiantes: Láurico, mirístico y palmítico.
- Saturados y no hipercolesterolemiantes: Esteárico.
- Monoinsaturados naturales: Oléico
- Poliinsaturados naturales:
  - ° Omega 6: Linoléico y gamma- linoléico
  - ° Omega 3:
    - De origen vegetal: alfa-linolénico
    - Contenidos en pescados y mariscos: EPA y DHA
- Monoinsaturados *trans*: Elaídico

El paciente con DM debe consumir un máximo de 7% del VCT como AG saturados, hasta un 20% de AG monoinsaturados naturales, hasta 10% de AG poliinsaturados, y absolutamente no ácidos grasos *trans*. El consumo diario de colesterol puede ir hasta 300 mg/día. Establecer una restricción de colesterol a menos de 200 mg/d como lo recomiendan algunas guías internacionales significaría proscribir de la dieta de muchos pacientes el huevo de gallina (hay 200-300 mg en una yema), una fuente fundamental de proteína de alto valor biológico, fosfolípidos y colina; algo impensable en nuestro contexto latinoamericano.

En cuanto a los ácidos grasos omega 3, se recomienda consumir pescado rico en omega 3 al menos dos veces por semana, o si existen los recursos económicos, consumir un suplemento que contenga al menos 1,000 mg cada día. También es útil

consumir aceites ricos en ácidos grasos omega 3, como los de canola y soya.

### 7. Proteínas en la alimentación del paciente con diabetes:

La alimentación del paciente con DM no tiene por qué ser hipoprotéica, restringir proteínas en un paciente diabético con función renal indemne no proporciona ningún beneficio y si desvía hacia el consumo de carbohidratos, lo que puede deteriorar el control glucémico. Se recomienda consumir al menos 1g de proteína/Kg/d, y solo reducir a 0.8 mg/Kg/d cuando existe una nefropatía manifiesta con decremento progresivo de la tasa de filtración glomerular. En pacientes selectos con nefropatía diabética avanzada se puede reducir a 0.6 mg/kg/d siempre y cuando no existan factores de riesgo para emaciación.

### 8. Fibra:

El paciente con DM debe consumir al menos 30 gramos/día de fibra dietaria, incluyendo cantidades aproximadamente iguales de fibra soluble e insoluble. La fibra soluble se encuentra fundamentalmente en frutas y verduras, y la fibra insoluble sobre todo en los cereales integrales. Se puede consultar el contenido de fibra de un alimento en varias bases de datos en internet y en libros de nutrición.

### 9. Sal:

El consumo de sal se debe restringir a 6 gramos al día, equivalentes a 2.4 g de sodio/día. Los pacientes pueden emplear sal potásica si les agrada su sabor. La ingestión incrementada de frutas y verduras y la restricción de sodio tienen un efecto sinérgico en la reducción de la presión arterial.

### 10. Alcohol:

El alcohol incrementa el colesterol de HDL, y en cantidades inferiores a 30 gramos por día para hombres o 20 gramos por día para mujeres, reduce el riesgo cardiovascular a largo plazo. Sin embargo, nunca se debe prescribir como intervención terapéutica por el riesgo de inducir al alcoholismo, así como por el potencial incremento en el riesgo de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, trauma violento, cirrosis y cáncer de mama. Los 30 g/d para hombres y 20 g/d para mujeres no son acumulables.

\* Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

## 2. Envejecimiento Exitoso

Dr. Felipe Melgar Cuellar\*

Según Winston Churchill: "El éxito es aprender a ir de fracaso en fracaso sin perder el entusiasmo"; para Thomas Edison: "Las personas no son recordadas por el número de veces que fracasan, sino por el número de veces que tienen éxito" y, por último, para Ralph Waldo Emerson: "El éxito consiste en obtener lo que se desea; la felicidad, en disfrutar lo que se obtiene"

Como vemos, tener éxito es un ideal para cualquier ser humano; pensamos en las personas que tienen éxito económico, social, político, bélico. Desde que somos niños se convierten en nuestros héroes las personas con éxito, y en villanos los que fracasan.

¿Cómo podemos llevar estos conceptos de éxito al envejecimiento? ¿Cómo sería un adulto mayor con éxito?, tendría que medirse de alguna forma.

Según la Fundación MacArthur el envejecimiento exitoso es la "habilidad para mantenerse en bajo riesgo de enfermar, con un alto nivel de actividad física y mental, y decididamente comprometido con la vida por medio del mantenimiento de relaciones interpersonales y la participación en actividades significativas". Traduciendo: la capacidad de ser independiente, ser feliz y disfrutar de la vida completamente y además estar libre de enfermedades; para aquellas personas que están en la tercera edad puede parecer una utopía, pues la mayoría no se encuadra en el concepto.

Hace dos años fue publicado un trabajo en la Revista Archivos Médicos de los Estados Unidos, realizado en 2,357 hombres sanos, médicos de profesión con una carrera de más de 25 años y una edad media de 72 años. El objetivo era descubrir quiénes llegaban a los 90 o más años de edad con una vida útil.

Los resultados de este trabajo prospectivo arrojaron los siguientes resultados: los médicos con sedentarismo, obesidad, diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo

tenían una chance de aproximadamente 5% de llegar a los 90 años con una vida útil; los médicos que no eran sedentarios, no tenían obesidad, no fumaban, no presentaban hipertensión arterial ni diabetes mellitus tenían 55% de posibilidad de llegar con una vida útil a los 90 años. Los porcentajes de los que tenían entre uno y tres de los factores nombrados anteriormente quedaron entre los dos valores anteriores.

Los tres primeros factores del trabajo mencionado pueden ser controlados:

- El sedentarismo se combate con actividad física, la que puede ser iniciada a cualquier edad y además es gratuita.
- La obesidad puede ser controlada con dietas; sabemos que todas las dietas son eficaces, pero lo importante es cambiar nuestros hábitos de vida, y para siempre, si queremos tener una buena salud para lo que nos resta de vida. Si comenzamos niños o jóvenes disfrutaremos más tiempo de buena salud; si comenzamos más tarde no importa, lo que de verdad importa es que tengamos la actitud de cambiar nuestra vida.
- Las últimas dos variables: hipertensión y diabetes son un poco diferentes porque existe un factor genético que la medicina no acaba de resolver. Es bueno conocer que esto solo significa el 30% del problema, el 70% restante puede ser modificado.

Varios estudios a nivel mundial han comprobado que las personas que tienen una gran carga genética -es decir una historia familiar cercana con uno o los dos problemas (diabetes e hipertensión)-, pero que tienen una actividad física regular de más de 30 minutos, por lo menos cuatro veces por semana, mantienen su peso dentro de valores considerados ideales. Asimismo su perímetro abdominal -que muestra la cantidad de

gordura o grasa abdominal que tenemos- está dentro de las medidas consideradas óptimas. Por otro lado, estas personas desarrollan más tardíamente o no llegan a desarrollar estos dos problemas.

La realidad nos muestra un panorama un poco más sombrío; las estadísticas revelan que el tabaquismo, principalmente en jóvenes, está aumentando; la obesidad y el sobrepeso sobrepasan el 50% de la población y, según un estudio realizado en el país, más de 10% de la población tiene diabetes y de ella 73% es obesa o tiene sobrepeso.

Sabemos también que las principales causas de mortalidad en la tercera edad son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas, la diabetes mellitus, las demencias, como la enfermedad de Alzheimer, y los accidentes. Todas las causas pueden ser controladas o disminuidas evitando aquellos mismos factores de riesgo que determinan la vida útil a los 90 años.

Debemos, como médicos dar ejemplo a nuestros hijos y a nuestros pacientes de que es posible dejar de fumar, iniciar alguna actividad física a cualquier edad y que es factible controlar nuestro peso y mantener, a través del tiempo, estos cambios de hábitos de vida. Sabemos lo difícil que es lograr estos cambios y todavía más difícil mantenerlos a largo plazo, solamente apoyándonos todos, como sociedad, podremos cambiar las estadísticas atemorizadoras aquí, en Bolivia, como en cualquier lugar del planeta.

\* Presidente de la Sociedad Boliviana de Geriatria y Gerontología. Santa Cruz, Bolivia.

## 3. Metformina

Dra. Emma Echalar de Kawano\*

**Metformina** (clorhidrato de metformina), de la familia de las biguanidas, introducida al mercado en 1959, es el antihiper glucemiante oral más difundido, para su uso en **resistencia periférica a la insulina, sobreproducción de glucosa hepática, disfunción de célula beta páncreática** y de primera elección en **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**.

Se utiliza en tratamiento y prevención de la DM2, particularmente en pacientes con sobrepeso, en adultos, niños y adolescentes, que presentan una función renal normal. Se indica por sí sola como adyuvante del ejercicio físico y plan alimentario en pacientes cuya hiperglucemia no puede ser controlada solo con modificaciones en el estilo de vida.

La metformina es tan efectiva reduciendo los niveles elevados de glucosa en sangre como las sulfonilureas, las tiazolidinedionas y la insulina. A diferencia de otros antidiabéticos, por sí sola, la metformina no produce **hipoglucemia**.

La metformina, reduce los niveles de LDL hasta en 10%; triglicéridos en 20%, incrementa HDL hasta 10%; disminuye el peso corporal en obesos diabéticos al provocar incremento de adiponectina; no modifica en los delgados.

Disminuye la hiperglucemia postprandial, la glucosa y la insulina en ayuno. Disminuye la expresión del gen de la resistina en el adipocito. Actúa incrementando los niveles de GLP-1, provocando efecto anorexígeno, cualidades que permiten un mejor control en DM2 y síndrome metabólico.

La metformina es uno de los antihiper glucemiantes orales junto con la glibenclamida incluida como medicamento esencial por la OMS. Es el medicamento conocido capaz

de prevenir las enfermedades cardiovasculares asociadas a la diabetes y reducir los concomitantes trastornos macro y microvasculares. La metformina ha demostrado ser capaz de reducir la hemoglobina glucosilada A1c hasta en 2%.

Recientemente se ha estudiado el uso de la metformina en DM1; indicado en síndrome metabólico, en síndrome de ovario poliquístico, en diabetes gestacional, en la lactancia y en cáncer de endometrio.

La metformina es **antihiper glucemiante**, no actúa como **hipoglucemiante**. La metformina no afecta la secreción del páncreas, sin embargo, no es activa en ausencia de insulina. Reduce la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, incrementa el número y la afinidad de los receptores periféricos de insulina, aumenta la glucólisis por vía anaeróbica, reduce la absorción intestinal de carbohidratos, incrementa la sensibilidad a la insulina al aumentar la utilización de glucosa por tejidos periféricos, incrementando la actividad de IP3 quinasa del receptor de insulina, no afecta la degradación de glucógeno, eleva lactatos y puede producir acidosis láctica.

En tejido muscular y adiposo, incrementa la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa y su utilización. Estimula la síntesis de glucógeno muscular, actuando sobre la glucógeno sintetasa. Incrementa la capacidad de transporte en membranas celulares. El paciente con DM2 tiene un ritmo de gluconeogénesis tres veces mayor a lo normal, y la metformina reduce ésta situación en más de un tercio.

La metformina se excreta en la orina en un 90% y en un 6% por la saliva, con un tiempo medio de eliminación de 6,2 horas. Su uso en mujeres con trastornos ovulatorios por síndrome de ovario poliquístico, provoca pérdida de peso, mejora la

ovulación y la fertilidad, disminuye la tasa de abortos; reduce los niveles de la hormona luteinizante, así como su liberación aguda inducida por agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), por disminución de la actividad del citocromo P450 C17.

La metformina, mejora la dislipidemia característica de la mayoría de pacientes con DM, mejora la hiperglucemia por inhibición de la producción hepática de glucosa, (gluconeogénesis); activa la proteína cinasa dependiente de AMP que desempeña un papel importante en la señalización de la vía de la insulina, el manejo energético del cuerpo entero y el metabolismo de la glucosa y las grasas. La activación de la AMPK es necesaria para el efecto inhibitorio de la metformina sobre la producción de glucosa por las células hepáticas.

La metformina se administra por vía oral, su absorción es lenta e incompleta y ocurre principalmente en el intestino delgado; se concentra en el epitelio intestinal excretándose por vía renal, se distribuye rápidamente en los tejidos periféricos porque no se liga a proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad es del 60% y la concentración máxima en el plasma se observa entre 2 y 4 horas después de su administración. Tiene una biotransformación escasa, con eliminación renal inalterada de 90% en aproximadamente 12 horas, con una vida media de 1,5 y 4,5 horas, por lo que debe administrarse 2 a 3 veces al día (excepción de la forma XR).

Se recomienda no sobrepasar los 2,550 mg de metformina al día, para evitar reacciones adversas, se inicia el tratamiento a dosis bajas, ingerir durante las comidas.

La metformina es prescrita fundamentalmente en pacientes cuya hiperglucemia se debe a la ineficaz acción de la insulina, en resistencia a la insulina acompañada o no de obesidad; no actúa sobre la insulina, evita el aumento de peso, no provoca hipoglucemia, ofrece evidentes ventajas sobre la insulina y las sulfonilureas en el tratamiento de la hiperglucemia; disminuye el riesgo de trastornos macrovasculares y microvasculares, en contraste con los otros grupos de fármacos, que sólo modifican la morbilidad microvascular, es el único antidiabético que ha demostrado ofrecer protección contra las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. Puede utilizarse en combinación con insulina o secretagogos, tiazolidinedionas, en los que la monoterapia oral resulta insuficiente. Es útil en la prevención de DM2, en personas

con intolerancia a la glucosa e hiperglucemia postprandial. Se utiliza cada vez más en el síndrome de ovario poliquístico; en la esteatohepatitis no alcohólica y en la pubertad precoz; tres enfermedades que presentan resistencia a la insulina. No

previene la diabetes en pacientes prediabéticos mayores de 75 años.

La metformina reduce la ganancia de peso en pacientes que toman antipsicóticos atípicos.

Aunque se trata de un medicamento seguro y probado, que rara vez se asocia a efectos secundarios graves, se conocen posibles efectos nocivos: diarrea, náuseas, molestias gástricas, vómitos, anorexia; un porcentaje pequeño experimenta alteración del sentido del gusto (sabor metálico).

El uso prolongado se asocia con un aumento de los niveles de homocisteína y mala absorción de vitamina B12, Potencia el efecto de anticoagulantes. Reduce el efecto hiperglucemiante de corticoides, anticonceptivos, simpaticomiméticos, clorpromacina y de T3 y T4.

Un posible efecto secundario, es la acidosis láctica en pacientes que presentan insuficiencia renal, hepática y cardíaca. La metformina está contraindicada en pacientes con niveles de creatinina de más de 1.5 mg/dL en hombres y 1.4 mg/dL en mujeres; enfermedad pulmonar y enfermedad hepática. Se recomienda que la metformina sea suspendida temporalmente antes de cualquier estudio radiográfico con contraste yodado y reiniciarla 48 horas después del estudio.

Todo paciente en tratamiento con metformina deberá suspender el medicamento al menos 48 horas antes de someterse a una cirugía. La metformina no está contraindicada en pacientes durante la lactancia materna.

Los principales síntomas de sobredosis son, entre otros: cansancio extremo, debilidad, vómitos, malestar general, dolor estomacal, pérdida del apetito, hiperventilación, mareos, taquicardia a veces bradicardia, mialgias y sensación de frío. El tratamiento de sobredosis con metformina se basa en medidas generales, aunque puede incluirse la administración de bicarbonato para mejorar la acidosis, o hemodiálisis.

\*Médico Especialista en Endocrinología. Sucre, Bolivia

## 4. Pioglitazona

Dra. María Loreto Aguirre C\*

Pertenece a la familia de las Tiazolidinedionas (TZD) descubiertas en la década de 1990.

La Pioglitazona es un sensibilizador de la insulina que actúa a través de la activación del PPAR gamma (receptor activador de la proliferación de peroxisomas).

Los PPARs son un conjunto de receptores nucleares que funcionan como factores de transcripción, regulando la expresión de varios genes en respuesta a la unión de un ligando, los cuales son los ácidos grasos y ciertas prostaglandinas.

Se han descrito tres PPARs:

- PPAR  $\alpha$  (alfa) de relevancia en hígado
- PPAR  $\beta/\delta$  (beta/delta) de relevancia en el músculo
- PPAR  $\gamma$  (gamma) de relevancia en el tejido adiposo.

El mecanismo de acción es que las TZD disminuyen la resistencia a la insulina uniéndose y activando al PPAR gama y en el caso de la pioglitazona se une al PPAR alfa con menos afinidad.

Resumen:

- Pioglitazona es un agonista PPAR gamma (con un pequeño efecto posible en PPAR alfa).
- Pioglitazona es un efectivo sensibilizador de insulina.

- Pioglitazona tiene efectos complementarios que ayudan en el control glicémico (preservación de la célula beta y reducción en grasa visceral).
- Pioglitazona tiene efectos importantes en marcadores aterogénicos (perfil lipídico, mediadores proinflamatorios),
- Por ello, Pioglitazona reduce el riesgo cardiovascular como se muestra en el estudio ProActive y sus subanálisis.

Efectos secundarios de las glitazonas:

- Efectos secundarios: anemia, cefalea, mialgias y aumento de **transaminasas, edema periférico (3-5%), ganancia de peso** (tejido subcutáneo y no visceral).

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática
- ICC CF III y IV.
- ¿Aumento infarto de miocardio (IAM) y muerte cardiovascular? (NJEM mayo 2007 Nissen). Estudio RECORD descartó mayor riesgo de IAM, pero sí de insuficiencia cardíaca congestiva,
- **"Requiere evaluación cardiovascular" (ADA 2008).**
- Riesgo aumentado de fracturas.

Conclusiones:

- TZD: Control metabólico a largo plazo.

- Sin riesgo de hipoglucemia severa.
- Efectos pleiotrópicos múltiples.
- Disminución de la ateromatosis.
- Probable disminución de eventos CV con pioglitazona.
- Único tratamiento farmacológico para NASH.
- Efectos secundarios:
  - Edema
  - Insuficiencia cardíaca
  - Fracturas
  - Ganancia de peso
  - Cáncer vejiga
- Paciente ideal: Sin insuficiencia cardíaca o factores de riesgo para ICC.
- Hombre hasta 65 años y mujer hasta 45 años que tengan hígado graso.

Estas dos moléculas rosiglitazona y pioglitazona, están sujetas a estudios de seguridad, desde el punto de vista de aumento de eventos cardiovasculares en caso de la rosiglitazona y de cáncer de vejiga por la pioglitazona, por lo cual se está evaluando su continuidad.

\* Médico Especialista en Medicina Interna y Diabetes. Directora Ejecutiva de la Asociación Chilena de Diabetes. Santiago de Chile

## 5. Inhibidores de DiPeptidil Peptidasa 4 (DPP-4)

Carlos O. Mendivil, MD, PhD\*

**Por qué una nueva familia de antidiabéticos?**

A pesar del incremento vertiginoso que se ha dado en las últimas dos décadas en el repertorio de antidiabéticos orales para conseguir un buen control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, existen algunos problemas persistentes:

- Algunos antidiabéticos producen hipoglucemia.
- Algunos antidiabéticos ocasionan ganancia de peso, y un subgrupo de ellos causan además edema y retención hídrica que contribuyen aun más a la ganancia de peso.
- Algunos pacientes no toleran los antidiabéticos existentes por molestias gastrointestinales.
- En pacientes con falla cardíaca o edema retiniano, algunos antidiabéticos no se pueden emplear.
- La eficacia de los antidiabéticos en monoterapia es en general limitada, de ahí que es deseable contar con nuevas familias con mecanismos de acción diferentes que permitan combinar con los medicamentos ya existentes.
- La eficacia de muchos antidiabéticos orales no es sostenible en el tiempo.
- Algunos antidiabéticos tienen esquemas de dosificación frecuentes o complejos.
- El beneficio cardiovascular de varios antidiabéticos orales está aun por demostrarse.

Estas razones justifican el desarrollo y la aplicación de nuevas terapias antidiabéticas, y los inhibidores de DPP-4 son una importante adición al arsenal terapéutico.

**El efecto incretina**

Se denomina efecto incretina a la mayor secreción de insulina cuando se recibe glucosa por vía oral, que cuando se da por vía endovenosa. Aunque fue descrito desde 1.967, solo recientemente se ha logrado esclarecer su origen: La existencia de hormonas gastrointestinales que potencian la secreción de insulina en presencia de glucosa. A estas hormonas se las ha llamado genéricamente incretinas.

**Principales incretinas**

Las dos principales incretinas en el humano son el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1 por sus siglas en inglés), y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP por sus siglas en inglés). El GLP-1 se produce fisiológicamente por un procesamiento del producto del gen del proglucagón en las células L intestinales, de tal manera que a partir de la misma cadena polipeptídica, se producen GLP-1 y GLP-2 (otra incretina de menor poder).

**Mecanismos de acción de GLP-1**

Una vez secretado por las células L intestinales, el GLP-1 viaja por la circulación hasta unirse a un receptor acoplado a proteínas G, el cual es abundante en las

células beta pancreáticas. La unión de GLP-1 a su receptor ocasiona un aumento en la actividad de la adenilciclase, aumento del AMPc intracelular, lo que activa a la proteína-quinasa A (PKA). La PKA fosforila a varios factores de transcripción esenciales para la función y supervivencia de las células beta (CREB, FOXO-1, BCL-2). La regulación de la actividad transcripcional por estos genes lleva a un incremento en la sensibilidad del canal de potasio ATP-dependiente, de manera que el canal se cerrara con concentraciones relativamente menores de ATP. Esto se traduce en una mayor secreción de insulina cuando aumenta el ATP intracelular (esto es, cuando aumenta la glucosa plasmática, que es la fuente de ese ATP). Por este mecanismo, GLP-1 aumenta la secreción de insulina solo en presencia de glucosa, de ahí que un aumento en su acción no conduzca a hipoglucemia. Pero el GLP-1 también tiene acciones extrapancreáticas relevantes para su impacto clínico:

- La principal es la inhibición a la secreción de glucagón por las células alfa, lo que reduce la producción hepática de glucosa. De hecho este parece ser el mecanismo que cuantitativamente contribuye más al efecto clínico de las terapias con incretinas.
- GLP-1 retrasa la velocidad del vaciamiento gástrico.
- GLP-1 tiene una acción anorexígena a nivel del sistema nervioso central, y aumenta la saciedad post-ingesta.

#### Cómo incrementar la actividad de GLP-1?

GLP-1 es degradado rápidamente por una enzima llamada dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), que lo inactiva al cortar dos aminoácidos del extremo amino de su cadena. Por tanto existen dos posibles estrategias para aumentar la actividad de GLP-1:

- 1- Administrar una versión de GLP-1 que es resistente a DPP-4.
- 2- Administrar un inhibidor de DPP-4.

La estrategia (1) se encuentra actualmente en uso clínico con los agonistas de GLP-1.

La estrategia (2) se encuentra actualmente en uso clínico con los inhibidores de DPP-4, a los cuales nos referiremos en adelante.

El término "incretinomiméticos" suele emplearse para referirse tanto a agonistas GLP-1 como a inhibidores de DPP-4.

#### Inhibidores de DPP-4 disponibles

Actualmente existen 4 inhibidores de DPP-4 disponibles para uso clínico: Sitagliptina

(Januvia), Vildagliptina (Galvus), Saxagliptina (Onglyza) y Linagliptina (Tradjenta). Adicionalmente hay un inhibidor que aun no se encuentra en uso clínico pero que posiblemente lo estará en el futuro cercano: Alogliptina.

#### Existe alguna razón para preferir un inhibidor DPP-4 en vez de los otros?

En monoterapia la eficacia de todos los inhibidores de DPP-4 es similar, y oscila entre 0.4 y 0.9 puntos porcentuales de hemoglobina glucosilada, de acuerdo al nivel inicial de los pacientes en cada estudio, el grado de intervención en el grupo placebo, etcétera. Sin embargo la evidencia acumulada sugiere que hay ligeras diferencias en la eficacia de los inhibidores DPP-4, de tal suerte que se pueden ordenar de mayor a menor eficacia así: Vildagliptina > Sitagliptina > Linagliptina > Alogliptina > Saxagliptina.

Los efectos secundarios de todos los inhibidores DPP-4 son similares, muy infrecuentes y de naturaleza poco riesgosa. Linagliptina tiene un menor porcentaje de eliminación renal, una mayor especificidad por DPP-4 sobre otras dipeptidil peptidasas, y una mayor vida media residual. Sin embargo la relevancia clínica de esas ventajas farmacológicas aun no se conoce bien.

#### Existen estudios en los que se evalúen inhibidores de DPP-4 en terapia combinada?

Sí, hay estudios con sulfonilureas, metformina y tiazolidindionas. La eficacia y el perfil de efectos secundarios de los inhibidores DPP-4 son muy similares a los observados en monoterapia.

#### Conclusiones

Los inhibidores de DPP-4 son una nueva terapia efectiva y segura para la diabetes tipo 2. No inducen edema, retención hídrica o ganancia de peso, tienen mínimos efectos gastrointestinales y su esquema posológico es sencillo. Sin embargo su eficacia es ligeramente menor a la de otros antidiabéticos, y su costo puede constituir una barrera en ciertos contextos. El potencial beneficio inhibidores DPP-4 sobre prevención cardiovascular y preservación de las células beta es aun desconocido pero será evaluado por estudios a largo plazo.

\* Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia

## 6. Terapia Combinada: Antidiabéticos Orales

Dra. María Loreto Aguirre C\*

Se sabe que el control estricto de la Diabetes es capaz de retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas y sabemos también que la historia natural de la DM2 implica un deterioro progresivo en el control de la glicemia, independiente del tratamiento empleado, por lo cual tendremos que recurrir a la terapia combinada para conseguir las metas de un buen control metabólico.

Otro elemento a considerar es que los cambios de estilo de vida no son suficientes, a medida que se va agotando la función de la célula beta, pero no debemos olvidar que las terapias farmacológicas son complementarias a los cambios de estilo de vida.

La monoterapia también ha sido insuficiente en el tiempo para lograr nuestras metas.

La DM2 tiene dos defectos fisiopatológicos básicos: resistencia a la insulina y disfunción secretora de la célula beta, debemos agregar además una disminución

del sistema incretina, por lo cual dadas las distintas familias de antidiabéticos orales, podemos actuar en los distintos defectos asociados a la DM2.

Fundamentos para el uso de terapia combinada en la DM2:

- Defectos metabólicos múltiples.
- Base poligénica de la enfermedad.
- Enfermedad progresiva.
- Eficacia limitada de monoterapia.
- Por su seguridad y eficacia, la Metformina es la base de la terapia combinada.

En resumen:

Utilización de combinaciones de antidiabéticos orales:

- Desde el inicio, cuando se decide terapia farmacológica al no haberse logrado las metas con cambios terapéuticos en el estilo de vida.

- Cuando viene con monoterapia y no se ha alcanzado un buen control metabólico.
- La recomendación es elegir la dosis mínima eficaz de dos fármacos de distintas fórmulas con mecanismos de acción diferentes y que actúa sobre la glicemia de ayunas y postprandial.

La combinación más usada por años ha sido metformina con sulfonilureas y ahora se ve como una gran alternativa la combinación de metformina con inhibidores de la DPP4. Las presentaciones de combinación fija en general han tenido mayor éxito, pues en el paciente produce mayor adherencia al tratamiento por disminuir el número de tabletas a tomar.

\* Médico Especialista en Medicina Interna y Diabetes. Directora Ejecutiva de la Asociación Chilena de Diabetes. Santiago de Chile.

## 7. Tratamiento Combinado: Antidiabéticos Orales e Insulina en Diabetes Tipo 2

Dr. Derek Barragán Bauer\*

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DM2) incluye dos defectos: la resistencia a la insulina y la deficiencia en la función de la célula beta.

El tratamiento con agentes orales, es sin duda, la opción más frecuente en las personas con DM2. En nuestro medio se utilizan sobre todo la metformina y las sulfonilureas solas o en combinación. Sin embargo, considerando la disfunción de la célula beta como parte fisiopatológica del tratamiento, el control de la glucemia deja de ser óptimo a través del tiempo cuando se utilizan antidiabéticos orales, como se ha demostrado en el UKPDS y en el estudio ADOPT, con pérdida del control con sulfonilureas a los 2 a 3 años, con metformina a los 3 a 4 años y con rosiglitazona a los 5 años. Por esta

razón, la adición de insulina es parte del tratamiento y debe ser considerada en forma oportuna.

La combinación se ha demostrado efectiva adicionando insulina basal nocturna utilizando preparados de acción intermedia como la insulina NPH o análogos de acción prolongada como insulina glargina, detemir o degludec útiles sobre todo en pacientes con glucemias muy elevadas en ayunas con HbA1c más alta, o uso de insulina de acción corta o ultracorta antes de las comidas para regular las excursiones de glucemia posprandial cuando la glucemia en ayunas está en meta y la HbA1c elevada.

Para iniciar este tratamiento se utilizan dosis bajas de insulina, por ejemplo de 10 Unidades en la noche o 0.2

U/Kg incrementando dosis cada tres días en dos unidades hasta llegar a la meta fijada. Es muy importante considerar que la persona que se encuentre en este tratamiento debe poder realizar autocontrol de la glucemia para lograr el objetivo terapéutico.

El tratamiento combinado, si no logra la meta terapéutica en tres meses debe pasar a tratamiento intensivo con insulina. La combinación de insulina con inhibidores de la DPP4, agentes orales aún no introducidos al mercado boliviano, también ha probado ser efectiva.

\* Médico endocrinólogo. Centro de atención a la persona con diabetes - Hospital San Gabriel. Presidente de la Sociedad Boliviana de Endocrinología (La Paz). Miembro Titular de ASOBAT.

## 8. Insulinas y Riesgo de Cáncer

Dr. Rodrigo Espinoza Iturri\*

En el primer semestre del 2009 se publicaron en la revista Diabetologia algunos artículos en los que se investigaba la relación entre el uso de insulina humana y de insulinas análogas con el desarrollo de neoplasia maligna y mortalidad.

La hipótesis sostenida por los investigadores recae principalmente en la posible capacidad de las insulina análoga glargina en acelerar el proceso de mitosis celular, actuando como factor de crecimiento en las células tumorales, considerando que la insulina per se induce una disminución en la producción de IGF-1

que permitiría una concentración libre mayor de IGF-1, y relacionando la insulina en general con el tipo de receptor que utiliza, tirosinquinasa, con cofactores como el EGF, PDGF, CGF, entre otros, que potenciarían el efecto mitogénico, angiogénico, y proceso de transformación maligna, adquiriendo las células malignas señales de crecimiento in situ, insensibilidad a factores inhibitorios, replicación potencial ilimitada, evadiendo la apoptosis e invadiendo a otros tejidos.

Debemos considerar algunos aspectos ya conocidos pero tal vez olvidados, la diabetes tipo 2 asociada a

obesidad y a la insulinoresistencia presenta un riesgo mayor de 30% para cáncer de colon, de 50% para cáncer de páncreas, de 20% para el cáncer de mama, con una mortalidad 2 veces mayor para los pacientes insulinoresistentes en relación a metformina.

En este sentido el trabajo de Hemkens y cols. sugiere que la dosis de insulina se asocia positivamente con el riesgo de neoplasia maligna, que se expresa con todos los tipos de insulina, pero más significativo con GLARGINA (p<0,0001). Se consideran como fortalezas la cobertura de la base de datos, el uso exclusivo de

un tipo de insulina, lo que por ejemplo, no se confirma en el estudio escocés.

Como debilidades están las diferencias en las características basales de los grupos, el tiempo de seguimiento, grupos no randomizados. Aunque se hicieron ajustes para los cofactores evaluables, no se consideraron factores altamente relevantes como: insulinorresistencia, índice de masa corporal, tabaquismo, nivel social y el tiempo de duración de la diabetes.

Es así que la EASD (Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes) recomienda y lo enunciamos textualmente: "aconseja que los pacientes no suspendan la administración con insulina Lantus, pero que puedan considerar otras alternativas, sobre todo en caso de padecer cáncer o antecedentes de esta enfermedad, hasta que existan datos sólidos y concluyentes".

De igual manera la FDA (Food and Drug Association) y ADA (American Diabetes Association) opinan que: "Para los pacientes que usan glargina y que piensan cambiar a otra forma de insulina, los datos de estos estudios no dejan claro si cualquier tipo de insulina aumenta el riesgo de cáncer más que otros tipos".

Como datos positivos de esta revisión podemos destacar los posibles efectos anticancerígenos de la metformina; ataca al mismo "núcleo informático de la célula", actuando sobre la síntesis proteica, inhibiendo la función de la p70S6K1 es posible engañar a la célula tumoral e impedir que se den las condiciones energéticas adecuadas para que se produzca la proliferación tumoral, y bloqueando la traslación de ciertos mensajeros (ARNm), inhibiendo la expresión del oncogen HER2, mencionando además un efecto positivo en la supervivencia de las células cardíacas, efecto denominado como "double strike".

En el aspecto clínico y práctica diaria, en la diabetes tipo 2 es aconsejable analizar cada paciente y los factores de riesgo asociados para cáncer, antes de iniciar terapia con insulina, sea esta de cualquier tipo, además del tipo de hipoglucemiante previamente utilizado, que es otro tema a discutir. Lo que no se puede negar es la efectividad de las insulinas análogas en remedar el comportamiento fisiológico pancreático y que hasta la fecha es el tratamiento de elección para los diabéticos tipo 1.

Debemos esperar, como recomendaciones, estudios a largo plazo, con grupos randomizados y con control claro de la dosis de insulina utilizada.

\* Médico Endocrinólogo. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Endocrinología. Miembro Titular de ASOBAT.

## 9. Neuropatía Diabética Autonómica

Prof. Dr. Ignacio López Bilbao la Vieja\*

La neuropatía diabética autónoma (NDA) se presenta como una alteración sistémica amplia, debido a que muchos órganos son inervados por el sistema nervioso autónomo (SNA) en forma dual, recibiendo fibras del sistema simpático y parasimpático, manifestándose primero en las fibras nerviosas largas. El nervio vago (más largo del SNA) es responsable del 75% de toda la actividad parasimpática, por lo tanto las manifestaciones tempranas de la neuropatía autónoma son difusas. Los órganos en los que más se manifiestan los signos y síntomas de alteración del SNA son la pupila, glándulas sudoríparas, sistema genito-urinario, tracto gastrointestinal, médula adrenal y sistema cardiovascular. La disposición de pruebas no invasivas, de la función autonómica, ha fortalecido nuestra comprensión sobre la prevalencia, fisiopatología y manifestaciones clínicas de esta complicación diabética. La disfunción autonómica puede ocurrir en el primer año de diagnóstico de diabetes mellitus (DM) 2 y en dos años en DM1. Las manifestaciones clínicas ocurren muchos años después del inicio de la DM.

La forma más común de presentación es asintomática, el aumento de las lesiones autonómicas se incrementa con la edad del paciente y la antigüedad de la enfermedad. Cuando el cuadro es manifiesto, las lesiones son avanzadas e irreversibles. La neuropatía autónoma puede complicar todo el sistema nervioso autónomo, las fibras vasomotoras, visceromotoras y sensoriales, que inervan cada órgano. Puede presentarse en forma sub-clínica o clínica. Se manifiesta por la disfunción de uno o más sistemas orgánicos (gastrointestinal, cardiovascular).

La prevalencia de la NDA depende del criterio usado para el diagnóstico y de la población específica que ha sido estudiada. La prevalencia de NDA visceral en el estudio Rochester es de 5,5%. En un estudio basado en la población de una comunidad en Oxford, fue de 16,5%. Otro estudio sobre la prevalencia de NDA cardiovascular en 22 centros diabéticos de Alemania, Austria, y Suiza dio como resultado una prevalencia de 25,3% de pacientes con DM 1 y 34,3% de pacientes con DM 2.

Las manifestaciones clínicas que se presentan en la NDA son:

**Cardíacas:** taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, isquemia miocárdica silente, denervación cardíaca.

**Gastrointestinales:** disfunción esofágica, gastroparesia diabética, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, colecistopatía hipotónica.

**Genitales:** en el sexo masculino: disfunción eréctil, eyaculación retrógrada; en el sexo femenino: dispareunia, atrofia de mucosa vaginal, disminución de la lubricación.

**Uriñarias:** disminución de la percepción de repleción, polaquiuria y nicturia, pérdida de la función motora vaciamiento de vejiga, retención de orina e incontinencia vesical.

**Piel y Articulaciones:** alteración de la contracción rítmica de las arteriolas, insuficiencia microvascular.

La NDA también da lugar al aumento de la actividad osteoblástica que da por resultado la reducción de la densidad del hueso. La artropatía de Charcot indica la severidad de la neuropatía autonómica.

Entre las alteraciones metabólicas se presenta la hipoglucemia. La pérdida de los síntomas y signos adrenérgicos de alarma frente a las hipoglucemias, ocasiona que estos pasen desapercibidos lo que puede dar lugar a que se agrave el daño.

A nivel ocular se presenta daño de la función pupilo motora puesto que la inervación de la pupila es doble (simpática y parasimpática), tendencia a la vasoconstricción pupilar, falla en adaptación a la oscuridad y alteración de la visión nocturna, pupila de Argyll Robertson.

La base de la prevención y el tratamiento adecuado de estas complicaciones es mantener niveles de HbA1c por debajo de 6,5% a través de un estricto control glucémico.

\* Médico Internista y Endocrinólogo. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Medicina Interna y de la Sociedad Boliviana de Endocrinología. Miembro Titular de ASOBAT.

## 10. Ácido Alfaipoico (ALA) en el Tratamiento de la Neuropatía Diabética

Prof. Dr. Eligio Copari\*

La neuropatía diabética comprende varias anomalías que afectan la estructura y función de los nervios periféricos y autonómicos. Es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus (DM); su prevalencia varía de 10% a 80%. Similar prevalencia tiene la neuropatía autonómica cardiovascular. En algunos casos es la primera manifestación de la DM. Es responsable de la mayoría de los casos de pie diabético, incrementa el riesgo de amputación, causa 50 a 75% de las amputaciones no traumáticas. Del 10 al 20% de los diabéticos tienen neuropatía dolorosa que amerita manejo integral del dolor.

Se caracteriza por una diversidad de patrones clínicos originados por múltiples factores que tienen a la hiperglucemia como el proceso patogénico iniciador de trastornos como: hiperactividad de la vía de los polioles, glucosilación no enzimática de macromoléculas, incremento del estrés oxidativo y disminución de la síntesis de antioxidantes intracelulares.

El estrés oxidativo también se incrementa por una dieta hipercalórica y pobre en antioxidantes, inflamación, isquemia y ejercicios extenuantes. En la DM hay incremento en la producción de radicales libres, con capacidad de dañar moléculas intracelulares y de contribuir a la afectación macrovascular y una insuficiente remoción de moléculas oxidantes. La autooxidación de la glucosa y el aumento en la peroxidación de lípidos contribuyen al estrés oxidativo en estos pacientes.

El estrés oxidativo está relacionado con la apoptosis de células de los ganglios de las raíces espinales dorsales, y deficiencia de factores de crecimiento nervioso. Los cambios histopatológicos en la neuropatía diabética son desmielinización paranodal segmentaria,

atrofia de fibras mielínicas y amielínicas, proliferación del tejido conectivo endoneural, engrosamiento de la membrana basal y disminución de la luz de los capilares del endoneurio y perineurio

Existen importantes antioxidantes sintetizados por el organismo como la coenzima Q, glutatión, ácido alfa-lipoico; sin embargo su producción está disminuida en la DM; y en el estrés oxidativo son insuficientes para neutralizar a las especies reactivas de oxígeno.

Varios estudios han demostrado que el efecto antioxidante del ALA es beneficioso en el control de los síntomas y recuperación funcional de la neuropatía diabética. El ALA es sintetizado en el hígado y el riñón; por su propiedad lipofílica e hidrofílica es considerado un antioxidante universal. Sus efectos son: reducir las especies reactivas del oxígeno, regenera antioxidantes endógenos, incrementa la síntesis celular de glutatión, repara el daño tisular oxidativo y tiene capacidad quelante de Fe y Cu. En modelos experimentales se demostró que mejora el flujo sanguíneo en los nervios afectados, reduce el estrés oxidativo al aumentar la actividad del glutatión y mejora la velocidad de conducción nerviosa. En el corazón de ratones se ha demostrado mejoría en la captación y utilización de glucosa por la fibra miocárdica, incremento en el consumo de oxígeno y de la fracción de eyección.

Los estudios SYDNEY con dosis de 600 mg, 1200 mg y 1800 mg de ALA versus placebo en diabetes tipo 1 y 2 mostraron mejoría significativa de los síntomas.

El estudio Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN) con ALA intravenoso de 1 200, 600, 100 mg por 3 semanas, mostró reducción de los síntomas (dolor, ardor, parestesia, y entumecimiento) en 70,8%, 82,5%, 65,2% y 57,6% respectivamente. Los efectos adversos

fueron menores con 100 y 600 mg. A los 24 meses con ALA por vía oral se mejora la conducción nerviosa, especialmente la sensitiva; ALA 600 mg IV por 10 días, seguido de 600mg VO por 50 días mejoró significativamente la neuropatía autonómica cardiovascular y la hipotensión ortostática con reducción en PA sistólica de 22,7+/-11,5 a 9,8+/-7,9 mmHg; así como las manifestaciones de entropatía, mareos, edema neuropático y disfunción eréctil.

En la mononeuropatía craneal diabética, el ácido alfa-lipoico a dosis de 600 mg/día IV por 10 días, seguido de 600 mg/día VO por 60 días mejoró significativamente la diplopía, la motilidad y la posición del globo ocular, la ptosis palpebral y la midriasis.

El resultado de un meta análisis (n = 1 258) que involucró a los estudios ALADIN I, II y III; DEKAN; ORPIL; SIDNEY; NATHAN II concluye que el ALA en tratamiento a corto plazo (3 semanas) 600 mg / día I.V. reduce los síntomas de la polineuropatía diabética en un grado clínicamente significativo. Este efecto se asocia con una mejoría del déficit neuropático, lo que sugiere la posibilidad de que influya favorablemente en la neuropatía subyacente. El tratamiento con 800 mg por V.O. por 4 a 7 meses tiende a mejorar la neuropatía autonómica cardíaca. La vigilancia clínica y los estudios posteriores mostraron un favorable perfil de seguridad de la droga.

\* Médico Internista. Profesor de Fisiología de la Universidad Mayor de San Andrés. Miembro Titular de ASOBAT.

## Introducción.

Recientemente se ha reportado la conclusión del proyecto ZARADEMP, que es un estudio desarrollado en Zaragoza, con cerca de 5.000 ciudadanos mayores de 55 años, donde se ha detectado que las personas diabéticas tienen mayor riesgo de sufrir depresión. Asimismo, en otro trabajo realizado en la Escuela de Salud Pública de Harvard se reporta que el 20 % de los diabéticos que fueron estudiados, padecen depresión, y que la diabetes, duplica el riesgo de enfermar depresión. También se ha reportado que los pacientes con depresión corren mayor riesgo de tener diabetes en los próximos cinco años.

Un estudio descriptivo, desarrollado con pacientes diabéticos de ambos sexos, entre 15 a 65 años de edad, tratados en el Hospital de Clínicas en La Paz encontró que ellos tenían una percepción subjetiva de mayor insatisfacción personal y dependencia del entorno, con pocas oportunidades de sentir placer sobre su estado individual, además que se evidenció que ellos tenían poca comprensión de las instrucciones para los cuidados y el tratamiento, dificultades de adaptación, especialmente en cuanto a situación financiera, y notable deterioro en la calidad de vida, con el consiguiente riesgo de sufrir alteraciones en el estado de ánimo.

## Antecedentes históricos.

El inicio, la evolución y el desenlace clínico de los trastornos endocrinos se han vinculado tradicionalmente a factores psicológicos y sociales. Por ejemplo, Galeno habría escrito que alrededor de la quinta parte de sus pacientes tenían una base psíquica en sus enfermedades, o que las mujeres melancólicas eran más propensas a desarrollar cáncer de mama. En el Siglo XX se fueron estableciendo las bases del concepto de Medicina Psicosomática y también se ha acelerado grandemente la investigación sobre los mecanismos biológicos de esta interacción gracias al desarrollo de las neurociencias.

## Estrés y enfermedades somáticas.

La respuesta del organismo ante una situación que demanda adaptación y solución es lo que se conoce como estrés, Selye ha descrito el Síndrome General de Adaptación, que se presenta en el organismo que tiene que hacer frente a un desafío; en él aparecen reacciones fisiológicas sistémicas, tales como el incremento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, aumento del tono muscular, liberación de cortisol e hiperglucemia entre otros.

En la situación de estrés, que en general implica hipercortisolemia, el impacto en el funcionamiento de otros órganos y sistemas es muy heterogéneo; las personas presentan signos y síntomas diferentes, esto está determinado por la vulnerabilidad individual, especialmente de origen genético; también confluyen los factores ambientales como hábitos y estilo de vida. Hoy en día se ha postulado la existencia de circuitos genéticamente definidos que funcionan de forma relativamente independiente para determinar funciones mentales, incluso en el tipo de respuesta a los psicofármacos y sus interacciones, lo que a su vez se relaciona con el funcionamiento neuroinmunoendocrino.

## Estrés, depresión y diabetes.

Es conocido el hecho de que el estrés crónico determina hipercortisolemia con impacto en el trofismo e integridad de las neuronas, especialmente del hipocampo, zona cerebral clave para la regulación del estado de ánimo, ya que afecta la plasticidad cerebral por su impacto en la producción de la neurotrofina, llamada Factor Neurotrófico Dependiente de Cerebro (FNDC). Asimismo, se ha demostrado que la hiperinsulinemia desajusta al eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenal, incrementando su actividad

secretoria, así que se puede entender que los mecanismos subyacentes a la evolución de la diabetes, causan impacto de contrarregulación en la respuesta suprarrenal al menos, y si esto estuviera asociado a la hipercortisolemia del estrés crónico se genera mayor daño sistémico. También se ha reportado que la disminución en suero de FNDC en diabetes mellitus 2, se relaciona con mayores índices de resistencia a la insulina, y que la disminución de niveles séricos de FNDC se relacionan con hiperglucemia sugiriendo mayor riesgo de demencia o depresión en diabéticos. Esto puede explicar en gran parte los informes a los que se hizo referencia al principio.

Así tenemos que las hormonas del estrés participan en la respuesta contrarreguladora del organismo a la insulina, de tal manera que la exposición a los acontecimientos estresantes afecta a la fisiología de la regulación de glucosa. Además, en cuanto a la conducta, se ve que el control glucémico es peor en diabéticos que refieren mayor estrés.

También se han definido otros marcadores biológicos, por ejemplo, hay correlación entre síntomas depresivos y niveles altos de hemoglobina glucosilada, consumo de grasas saturadas, inactividad física y mayor riesgo cardiovascular. Asimismo se ha asociado a la depresión con alteraciones en el perfil de lípidos plasmáticos, falta de control de la presión arterial y complicaciones propias de la enfermedad.

Por otro lado, en cuanto a las alteraciones fisiopatológicas que se han descrito en la evolución de los trastornos del estado de ánimo, especialmente la depresión, se cuentan con disfunción monoaminérgica, hiperexcitabilidad glutamatérgica, excesiva apoptosis, insuficiente soporte neurotrófico, y plasticidad sináptica disfuncional al menos. También se sabe que en el transcurso de la enfermedad depresiva, hay disminución del desempeño del lóbulo frontal, lo que lleva a dificultades de concentración, atención y memoria, así como en el juicio para tomar decisiones y la comprensión de la realidad.

## La conducta del enfermo diabético deprimido o del paciente deprimido diabético.

El logro de niveles casi normales de glucemia requiere un conjunto complejo de comportamientos cotidianos y de resolución de problemas, como para cualquier conducta de afronte a la enfermedad y adherencia al tratamiento.

Ya en este campo, tenemos que la conducta de ser consecuente con las indicaciones médicas para el cuidado de la salud o el tratamiento de las enfermedades, suele presentar problemas que se traducen en abandono y evolución tórpida; es sabido que gran cantidad de enfermos crónicos tienen mala adherencia al tratamiento, por ejemplo, hay incumplimiento en alrededor del 20.5% de asmáticos, 55 al 71 % de artríticos, 40 al 50% de diabéticos o 50% de deprimidos, de acuerdo a varios estudios. Concretamente en el tema que nos concierne, la falta de apego al tratamiento es tres veces mayor en diabéticos con depresión que en los que no la presentan.

## El tratamiento

El diagnóstico y tratamiento adecuados de esta comorbilidad es por tanto una obligación para el equipo médico; hasta ahora lo que se ha informado en cuanto a la terapia antidepressiva, ha sido especialmente con el uso de fluoxetina; se ha demostrado mejoría en síntomas afectivos y en los niveles de glucemia, y mayor tendencia a mantener un adecuado control de ésta, y se ha relacionado el uso de antidepressivos con mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina. No se debe olvidar que una vez instalado el manejo psiquiátrico, el psicofármaco que se haya elegido debe utilizarse al menos por un año, ya que esto es lo que promueve una recuperación de las alteraciones cerebrales que ocurren en esta enfermedad del estado de ánimo.

# 12. ¿Cuándo Utilizar Fibratos en el Paciente con Diabetes?

**1. Dislipidemia aterogénica:** La diabetes y otras condiciones que cursan con resistencia a la insulina frecuentemente se asocia a un grupo de tres alteraciones comúnmente llamada dislipidemia aterogénica. Dichas alteraciones son: a. triglicéridos (TG) altos, b. colesterol de HDL bajo y c. alta concentración de LDL pequeñas y densas.

Por qué se produce? En el endotelio vascular reside la enzima lipoproteína lipasa-1 (LPL-1), encargada de hidrolizar los triglicéridos (TG) que viajan con las lipoproteínas (VLDL y quilomicrones). Una adecuada acción de insulina es necesaria para la función de LPL-1, así que en el paciente con resistencia a la insulina los TG siguen circulando sin ser hidrolizados y se acumulan en el plasma. Esto ocasiona la primera característica de la dislipidemia aterogénica: hipertrigliceridemia. Los TG que siguen circulando en las IDL y remanentes de quilomicrón, sufren la acción de la Proteína de Transferencia de Esteres de Colesterol (PTEC), y pasan a las HDL y LDL. Cuando estos TG que ahora residen en HDL y LDL son hidrolizados por la lipasa hepática, el resultado son unas HDL más pequeñas y con menos colesterol, y unas LDL con menor tamaño y contenido de lípidos. De ahí provienen las otras dos características de la dislipidemia aterogénica: colesterol de HDL bajo y LDL pequeñas y densas.

**2. Triglicéridos plasmáticos y riesgo cardiovascular:** Aunque niveles elevados de TG sistemáticamente se asocian a riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV), hasta qué punto se trata de una asociación causal es motivo de intenso debate. Ello se debe al menos en parte a que los TG se encuentran fuertemente asociados con otros factores de riesgo como la presión arterial, la obesidad abdominal y la glucemia. Sin embargo en un metaanálisis reciente (Nordestgaard, JAMA 2007) se encontró que en ambos sexos existía una relación lineal entre TG plasmáticos y riesgo de ECV aun cuando se controlaba el efecto de

otros factores de riesgo asociados a los TG.

**3. Estructura de los fibratos:** Todos los fibratos poseen dentro de su estructura química el llamado ácido fibrato. Los principales fibratos que han alcanzado uso clínico son: clofibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, bezafibrato y fenofibrato.

**4. Mecanismo de acción:** Los fibratos se unen a un receptor nuclear que es a su vez un factor de transcripción encargado de activar o desactivar múltiples genes. Este receptor es el Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas-alfa, o PPAR-alfa por sus siglas en inglés. Cuando un fibrato se une a PPAR-alfa, esto ocasiona el reclutamiento de moléculas correceptoras lo que conlleva a la formación de un complejo capaz de regular la expresión génica. Entre los principales genes cuya expresión se aumenta por la acción de los fibratos se encuentran:

- Lipoproteína lipasa: Lo que acelera la hidrólisis de TG y baja sus niveles en plasma.
- Apo-A1: Es la proteína constitutiva de las HDL, luego esto ayuda a subir las HDL.
- SR-B1: Receptor scavenger, ayuda a que las HDL cedan su colesterol a los hepatocitos para completar el transporte reverso de colesterol.
- ABC-A1: Es la proteína que requieren las células para entregar el colesterol que les sobra a las HDL.
- Acil-Co A sintetasa: Es una enzima crucial en la oxidación de ácidos grasos.

Entre los genes cuya expresión es inhibida por los fibratos se encuentran:

- ApoC-III: Es una proteína que impide que las lipoproteínas sean sacadas de circulación, luego menores niveles facilitan la remoción de lipoproteínas del plasma.
- Fibrinógeno.
- Proteína C-Reactiva: Se piensa que pueda tener efecto antiaterogénico.

- VCAM-1: Es una molécula de adhesión necesaria para que los monocitos circulantes se adhieran al endotelio antes de migrar, fagocitar lipoproteínas y transformarse en células espumosas. Por tanto se piensa que inhibir su expresión puede ser antiaterogénico.

**5. Efectos sobre los lípidos:** Los fibratos reducen los niveles de TG entre 25 y 50% dependiendo del fibrato y del nivel inicial; reducen el colesterol de LDL un 5-15% (fenofibrato más que los otros), y aumentan el colesterol de HDL un 10-20%. Además reducen la concentración de partículas de LDL pequeñas y densas.

**6. Evidencias que avalan el uso de fibratos en pacientes con diabetes:** Existen múltiples ensayos clínicos realizados para indagar si los fibratos ofrecen beneficio en reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo los más grandes e influyentes han sido:

## 6.1: Estudios que incluyeron pacientes con diabetes y pacientes sin diabetes;

**6.1.1: El estudio del corazón de Helsinki:** Gemfibrozil 1,200 mg/d o placebo en cerca de 4,000 varones con hipertrigliceridemia y HDL bajo, sin ECV previa. Encontró una reducción significativa del riesgo de ECV en 34%, la reducción se dio sobre todo en el subgrupo de pacientes con TG >= 200 mg/dL y relación colesterol total/cHDL > 5.

**6.1.2: El estudio VA-HIT:** Gemfibrozil 1,200 mg/d o placebo en cerca de 2,500 varones con ECV previa y HDL bajo pero con cLDL < 140 mg/dL. Reducción significativa del riesgo de ECV en 22%.

**6.1.3: El estudio BIP (Bezafibrate Intervention Prevention study):** Bezafibrato 400 mg/d o placebo en más de 3,000 pacientes, >90% hombres, con ECV previa, TG altos y cHDL bajo. La reducción global de ECV no fue



significativa, pero si lo fue en el subgrupo de pacientes con TG $\geq$ 200 mg/dL (39.5%).

## 6.2 Estudios que solo incluyeron pacientes con diabetes:

### 6.2.1: El estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)

Fenofibrato micronizado 200 mg/d o placebo en casi 10,000 pacientes con DM pero sin indicación de estatina. La reducción de ECV no fue significativa. Hubo una tasa de uso de estatinas mayor en el grupo placebo que en el grupo de fenofibrato, se piensa que esto pudo haber "diluido" el efecto real del fibrato. De forma interesante, varios artículos han sido publicados reportando efectos protectores significativos del fibrato en complicaciones microvasculares o con un componente microvascular como nefropatía, retinopatía o pie diabético que conduzca a amputación.

### 6.2.2: El estudio ACCORD lipids:

Simvastatina 20 mg/d mas fenofibrato 200 mg/d, ó simvastatina 20 mg/d mas placebo en más de 5,000 pacientes con DM y alto riesgo de ECV. La reducción global de ECV no fue significativamente diferente entre los dos grupos. La reducción de ECV por el fibrato solo fue significativa en pacientes que tuvieron simultáneamente TG $\geq$ 204 mg/dL y cHDL $<$ 34 mg/dL.

### 6.3: Los metaanálisis sobre fibratos y ECV:

Dado lo contradictorio de la evidencia sobre fibratos y reducción de ECV, se han publicado varios metaanálisis de diferente tamaño que buscan estimar un efecto global de los fibratos. Frecuentemente en estos metaanálisis se realizan estudios por subgrupos, uno de los cuales es el de pacientes con DM. En general, no se halla que los fibratos tengan una mayor eficacia de reducción de ECV en pacientes con DM que en pacientes sin ella. Sin embargo

se observa que el efecto de los fibratos sobre ECV es significativo en pacientes con TG $>$ 200 y cHDL $<$ 40.

## 7. Indicaciones:

De acuerdo a la evidencia acumulada disponible, la indicación actual de fibratos debe ser en pacientes con DM que tengan TG $>$ 400, o que tengan simultáneamente TG $>$ 200 mg/dL y cHDL $<$ 40 mg/dL. En teoría esto significaría que la indicación de fibratos debe ser guiada por el criterio lipídico independientemente de la presencia de DM o no. Sin embargo el beneficio microvascular les brinda cierta preferencia en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica en el paciente con DM.

\* Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

# 13. Terapia Combinada: ¿Estatinas mas Ezetimiba Ofrece los Mismos Beneficios que las Estatinas Solas?

Dra. Isabel E. Cárdenas\*

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte, tanto en países desarrollados como los de en vías de desarrollo. Se considera que el riesgo de tener un evento cardiovascular (CV) a lo largo de la vida es del 48% para varones y del 31% para mujeres. Este riesgo aumenta dramáticamente en los pacientes con diabetes, entidad que quita la protección de los estrógenos en mujeres y aumenta el riesgo de tener un infarto o una embolia en ambos sexos de 2 a 4 veces.

El 75% de los pacientes diabéticos morirá por una complicación CV. Muchos estudios han demostrado fehacientemente la relación directa entre niveles elevados de colesterol total y cardiopatía isquémica, y en especial niveles altos de LDL-C, por lo tanto, la meta principal para reducir el riesgo CV es la reducción de LDL-C. El nivel que se debe alcanzar aún es controvertido, pero en pacientes con riesgo moderado ( $<$ 10 % a 10 años) se considera que debe ser  $<$ 130 mg/dL, en aquellos con riesgo moderadamente alto (entre 10 a 20% a 10 años); el objetivo dependerá de cada paciente y puede ser  $<$  130 mg/dL o  $<$ 100 mg/dL según el criterio del médico, y aquellos con riesgo muy alto o equivalente CV el objetivo es  $<$  100 o  $<$  70 mg/dL (criterios de la ATP III).

A pesar de que las metas están ampliamente difundidas, menos del 50% de los pacientes con riesgo moderado y menos del 30% de los de riesgo alto llegan a las metas mencionadas.

Esto ha motivado la búsqueda de nuevos tratamientos que nos permitan obtener estas metas. Una opción interesante fue la aparición de ezetimiba, fármaco que bloquea la absorción intestinal de colesterol dietético y biliar; coadministrado con las estatinas provee inhibición dual del colesterol, tiene una vida media de 22 horas y no tiene interacciones farmacocinéticas importantes.

Como monoterapia, reduce el LDL-C en 15 a 20%, los triglicéridos en 5% y aumenta el HDL-C en 1%, y combinado con estatinas reduce importamente el colesterol total y LDL-C, disminuyendo los efectos colaterales de altas dosis de estatinas y obteniendo que hasta un 90% de pacientes alcancen las metas buscadas.

Una vez que se publicaron los estudios ENHANCE, ARBITER 6-HALTS y SEAS quedó en duda su utilidad en la reducción de riesgo CV, ya que los 3 estudios mostraron mejoría en los niveles de LDL-C pero no disminución del riesgo CV. El primer estudio se realizó en pacientes con hipercolesterolemia familiar, con medición

del grosor íntima/media de la carótida; la combinación con ezetimiba no fue mejor que simvastatina sola 80 mg/d. En el segundo estudio, también se midió el espesor de la íntima/media de carótida, comparando simvastatina/ezetimiba con niacina de liberación prolongada; esta última fue mejor en todos los puntos determinados. El estudio SEAS determinó el riesgo CV en pacientes con estenosis aórtica asintomática, comparando simvastatina sola vs la combinación de medicamentos y tampoco mostró mayor beneficio con la combinación de medicamentos.

Además, el estudio SEAS mostró incremento del riesgo de cáncer en general en pacientes usuarios de ezetimiba, situación que puso más en duda la utilidad y seguridad de este fármaco. Recientemente se publicó un análisis del riesgo de cáncer para ezetimiba versus otras drogas hipolipemiantes, según los reportes anuales obligatorios del uso de medicamentos a la FDA. Los autores Alsheik-Ali y Karas demostraron que no existe mayor riesgo de cáncer con ezetimiba que con las estatinas y de hecho ( $p <$  0.006) es menor que con simvastatina o atorvastatina solas.

En noviembre de 2010 fueron publicados los resultados del estudio SHARP, ensayo aleatorizado para evaluar los efectos de la disminución de LDL-C en 9,438 pacientes con enfermedad renal crónica. Este estudio mostró 43% más de reducción de LDL-C con la combinación de medicamentos, que se traducía en una disminución del riesgo de eventos ateroscleróticos mayores en 17% con una adherencia al tratamiento de dos tercios, los autores calculan que si la adherencia fuera del 100%, la reducción de riesgo llegaría a 25%, evitando así 30 a 40 eventos por cada 1,000 pacientes tratados por 5 años. Este estudio además confirmó la seguridad del uso del medicamento, con curvas similares de producción de cáncer en ambos grupos y sin evidencia de lesión renal u otras complicaciones con la combinación de fármacos.

Queda pendiente el informe final del estudio IMPROVE-IT, que fue diseñado para medir el efecto del tratamiento con ezetimiba/simvastatina comparado con simvastatina sola en pacientes con síndrome coronario agudo, con un seguimiento de por lo menos por 2,5 años.

\* Médico Internista y Endocrinóloga. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Medicina Interna y de la Sociedad Boliviana de Endocrinología. Vicepresidente de ASOBAT

# 14. ¿Cuándo Utilizar Ácido Nicotínico de Liberación Extendida en los Pacientes con Diabetes?

Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza\*

El ácido nicotínico o niacina es el agente hipolipemiante que produce mayores elevaciones en los niveles de colesterol HDL. La niacina actúa a través de la activación de su receptor acoplado a proteína G denominado GPR109A expresado ampliamente en tejido adiposo, disminuyendo la actividad de la lipasa adipolítica de forma que se reducirá la hidrólisis de triglicéridos (TG) a ácidos grasos libres, lo cual aportará menos sustrato para la síntesis de TG hepáticos y por tanto se producirán menos partículas de VLDL, y las que se sintetizan estarán cargadas con menos TG. Adicionalmente, la niacina inhibe la remoción de Apo AI (pero no la captación de ésteres de colesterol) de HDL, de forma que reduce el catabolismo de Apo AI sin modificar su síntesis.

Un meta-análisis cuyo objetivo primario fue estimar la eficacia y seguridad de agentes farmacológicos capaces de aumentar el colesterol HDL, incluyó 30 ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando diversas presentaciones de ácido nicotínico, demostrando que, en general, pueden aumentar los niveles de colesterol HDL en un 16% en promedio. Otros resultados globales sobre el perfil lipídico fueron reducciones promedio en colesterol total, colesterol LDL y TG de 10%, 12% y 20% respectivamente.

Actualmente existen dos formulaciones aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA): la niacina de liberación extendida (Niaspan) y la niacina de liberación extendida mas laropiprant (Cordaptive), que han demostrado una menor frecuencia de su efecto adverso más común: el

enrojecimiento del hemicuerpo superior (flushing) respecto a otras presentaciones, siendo la asociada a laropiprant la que tiene menos efectos adversos.

Un meta-análisis evaluó el efecto de la niacina sobre la mortalidad e incluyó dos ensayos clínicos controlados de prevención secundaria y más de 4,000 pacientes, sin encontrar beneficios estadísticamente significativos. Sin embargo, es posible que estos hallazgos se deban al tipo de presentaciones usadas de ácido nicotínico (por ejemplo, niacina de liberación inmediata), cuyos efectos adversos frecuentes causaron una proporción alta de abandono y no adherencia, necesitándose estudios bien diseñados para demostrar de forma adecuada el efecto de la niacina sobre la morbimortalidad total y cardiovascular.

El estudio AIM-HIGT fue detenido prematuramente por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) por no haber encontrado diferencias en los grupos del ensayo después de 32 meses de intervención; adicionalmente los reportes iniciales revelan que en el grupo intervenido con ácido nicotínico de liberación extendida se produjeron 28 eventos cerebro vasculares y en el grupo placebo 12 eventos; ambos grupos recibían la misma dosis de simvastatina; a finales de 2011 seguramente se publicarán los resultados de esta investigación. Actualmente está en curso el estudio HPS-2 THRIVE donde 20,000 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos, uno a ácido nicotínico de liberación extendida más laropiprant y el otro a placebo, ambos grupos recibiendo simvastatina más ezetimiba,

y el punto final primario son eventos cardiovasculares y el secundario muerte total.

Indicaciones del ácido nicotínico de liberación extendida.

Existen al menos 4 indicaciones:

1. El paciente que tiene el cLDL en meta con una estatina, pero no alcanza la meta de cHDL
2. El paciente está por fuera de la meta de cHDL y necesita una reducción a  $<$ 25% para llegar a su meta de cLDL
3. El paciente solo está por fuera de la meta de cHDL y
4. El paciente tiene la dislipidemia característica de la diabetes mellitus, obesidad y/o síndrome metabólico, es decir; TG altos, cHDL bajo y aumento de LDL pequeñas y densas.

\* Presidente Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Director Ejecutivo Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT)

## 15. ¿Cuándo Utilizar Ácidos Grasos Omega 3 en los Pacientes con Diabetes?

Dra. Tatiana Mendoza\*

Los ácidos grasos omega 3, son un tipo especial de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Existen dos tipos: los de origen vegetal ó cadena corta - ácido alfa-linolénico (ALA), presentes en los aceites de origen vegetal y frutos secos; los de origen marino ó de cadena larga como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), cuya fuente principal son los pescados grasos y mariscos.

A partir de los trabajos publicados por Dyerberg y Bang (1970), los que sugerían que la dieta esquimal con una concentración extremadamente alta de pescados ricos en omega 3, era responsable de una menor prevalencia de cardiopatía isquémica. Numerosos estudios epidemiológicos, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas como DART Study, GISSI Prevenzione, JELIS Study, The GISSI-HF Trial, US Physician's Health Study entre otros, han demostrado que la ingesta de ácidos grasos omega 3, reduce la morbimortalidad cardiovascular.

La importancia de estos nutrientes para el organismo, radica en la pluripotencialidad de una amplia gama de efectos biológicos. De manera que realizan esta acción protectora a través de varios mecanismos: acción antiinflamatoria, antiarrítmica, antitrombótica, antiaterogénica, hipolipemiente, estabilizador de placa, efectos cardiovasculares (leve efecto hipotensor, mejoran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la función endotelial).

Estudios observacionales recientes, han señalado que los AGPI-Omega 3, **disminuyen la resistencia a la insulina** a través diferentes mecanismos: activan los receptores  $g\alpha_{120}$ , presentes en los macrófagos pro-inflamatorios y células grasas maduras. Esta activación conduce a un potente efecto anti-inflamatorio y **aumento de la sensibilidad a la insulina**. Además actúan como ligandos activadores de los PPAR $\alpha$ , los cuales estimulan la diferenciación de los pre-adipocitos a adipocitos, los que generan en esta célula un aumento de los receptores de insulina. De igual forma se ha observado que los omega 3 protegen las células beta pancreáticas de la gluco-lipototoxicidad.

Es prudente mencionar que, estudios epidemiológicos como IOWA Women's Health Study, Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2 y Health Professionals Follow-up Study, han expuesto un modesto, pero significativo aumento de diabetes (DM), asociado al consumo de AGPI- Omega 3, principalmente de origen marino (no así, los de origen vegetal) específicamente, con dosis mayores a 2 porciones de pescado por semana ó 0,20 g/día de omega 3. Por debajo de este umbral los estudios no mostraron riesgo de desarrollar DM en forma significativa. Publicaciones ulteriores al respecto, reconocen un discreto incremento en los valores de la glucemia con el consumo de AGPI Omega 3, pero sin anomalías metabólicas de resistencia a la insulina.

De acuerdo a las evidencias señaladas, organizaciones como ACC, AHA, ADA, OMS Y NCEP emiten recomendaciones para la prescripción racional de AGPI-Omega 3, de las que se pueden beneficiar los pacientes con DM y pueden dar respuesta a la pregunta en cuestión.

**Hipertrigliceridemia severa, aislada.**- Los AGPI Omega 3, han demostrado disminuir los triglicéridos en un 10- 40%, en dosis de 2 a 4 g/día, como suplemento a la dieta y las medidas no farmacológicas. Si la monoterapia es insuficiente, se puede combinar con fibratos, con los que generan sinergismo, ó bien, con ácido nicotínico (**Recomendación clase I, Nivel de Evidencia A**).

**Dislipidemia mixta.**- En pacientes con dislipidemia mixta (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), la asociación de omega 3 y estatinas es segura y eficaz (**Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A**).

El resto de las indicaciones no se mencionan, por su menor nivel de evidencia.

\* Médico Internista especialista en Diabetes. Miembro Titular de ASOBAT. Potosí, Bolivia.

## 16. Diuréticos en el Tratamiento de la Hipertensión en los Pacientes con DM Prof. Dr. Félix Loza Chacón\*

La literatura médica especializada menciona por lo menos a 80 medicamentos útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), pero no existen recomendaciones específicas para el tipo de fármaco a utilizar cuando la hipertensión arterial se asocia con diabetes (DM). La selección inicial del medicamento debe basarse por tanto en criterios clínicos que pueden y deben aplicarse en la consulta.

La DM, es desde el punto de vista cardiovascular (CV) uno de los principales factores de riesgo de morbimortalidad mundial, mas la HTA que es el factor de riesgo CV más importante, y ambos son causantes del mayor número de muertes por enfermedad crónica no transmisible, hechos que obligan a pensar en enfoques de intervención multifactorial. La HTA, está presente en éstos pacientes en mayor proporción que en la población general, duplicando las complicaciones cardíacas y quintuplicando el riesgo de nefropatía.

Para disminuir el riesgo de los pacientes diabéticos, el descenso de la presión arterial es un objetivo esencial, ya que disminuciones muy sutiles, pueden mostrar diferencias en la mortalidad global que pueden alcanzar hasta el 50%; y tan solo este descenso per se, es mas beneficioso que el control glucémico. Por estas razones se fundamenta la

indicación de metas de presión arterial menores en diabéticos; y aún más bajas si existiese proteinuria.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARAII) han mostrado su eficacia para prevenir el progreso de la microalbuminuria (MAU), proteinuria e insuficiencia renal, razón por la que otros fármacos han quedado relegados a un segundo plano.

Sin embargo desde la publicación de los resultados del ALLHAT, los diuréticos han mostrado ser tan buenos como los IECAs y los calcioantagonistas, con igual éxito en la prevención de episodios CV en pacientes diabéticos. Gracias a su gran versatilidad, los diuréticos se han incluido como fármacos de asociación de los brazos comparativos en la mayoría de los ensayos clínicos, hecho que hace muy difícil compararlos con los agentes utilizados individualmente. Asimismo producen regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de la MAU comparable a los IECAs. Los efectos metabólicos de los diuréticos son mínimos a largo plazo y no se conocen contraindicaciones en dislipidémicos o diabéticos, siendo de primera elección en DM. En los pacientes mayores de 55 años o los afroamericanos se ha observado mejor respuesta y hasta el momento han

sido los mejor documentados de la población general.

Aunque es responsable y razonable basarse en evidencias para la toma de decisiones clínicas, los estudios controlados son muy diferentes a la práctica asistencial en cuanto al programa terapéutico y la elección de un esquema y debemos responder al paciente diabético e hipertenso y su individualidad, recordando que probablemente los diuréticos se encuentren subestimados y subutilizados debido a que ellos en general y los tiazídicos en particular son los medicamentos de "primera línea" para el tratamiento de la HTA a dosis bajas reducen la mortalidad total, la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular en los hipertensos como prevención primaria, así como de la enfermedad cerebrovascular en prevención secundaria y que se pueden agregar a otros antihipertensivos para lograr metas hoy más estrictas. Por tanto los diuréticos tiazídicos en dosis bajas son una opción difícil de superar.

\* Profesor de Cardiología de la UMSA. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Cardiología y de la ASOBAT. Servicio de Medicina I-Cardiología, Hospital de Clínicas. La Paz, Bolivia

## 17. Beta- Bloqueadores en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica en los Pacientes con Diabetes Mellitus.

Dr. Giovanni Inchauste Cisneros\*

La asociación de hipertensión arterial (HAS) y diabetes mellitus (DM) representa más del 40% del riesgo de eventos cardiovasculares (RCV) atribuible a factores de riesgo comunes, de acuerdo a los datos del INTERSTROKE que evaluó factores de riesgo comunes a nivel de la población mundial. En este sentido América Latina presenta una situación similar como lo demostraron los datos epidemiológicos del estudio CARMELA.

La DM duplica el RCV en la HAS y, en correspondencia la presencia de HAS añade un 75% de RCV a los pacientes con DM. Así, el control de la presión arterial (PA) en los diabéticos implica metas más estrictas y consideraciones especiales, ya que idealmente el tratamiento debe, además de controlar las cifras de PA, mantener un perfil metabólico favorable y detener o revertir parámetros que marcan la progresión de daño microvascular como la microalbuminuria. Tradicionalmente, hasta el 6JNC, los diuréticos y beta-bloqueadores eran considerados como drogas de primera línea en el tratamiento de la HAS.

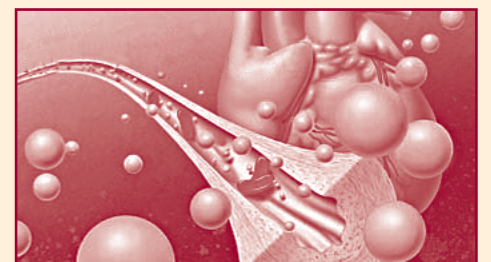
Sin embargo, meta-análisis destinados a comparar este grupo de drogas con placebo u otros fármacos antihipertensivos han demostrado que pese a tener un efecto similar en el descenso de la PA, no son superiores

al placebo en puntos fuertes como mortalidad total y prevención de eventos cardiovasculares, donde son superados por otros fármacos como los diuréticos, bloqueadores de canales de calcio e inhibidores del sistema renina-angiotensina, considerando que este último grupo presenta un efecto favorable en prevenir, detener y revertir la microalbuminuria en pacientes con DM y han demostrado ser también superiores en puntos secundarios como la reversión de la hipertrofia de ventrículo izquierdo (estudio LIFE).

Pese a que la evidencia actual no apoya el uso de beta-bloqueadores como droga de primera elección en el tratamiento de la HTA no complicada, debe considerarse que atenolol fue el representante de este grupo en un 75% de los meta-análisis. Así que, si bien los beta-bloqueadores parecen haberse convertido en el "patito feo" como droga de elección para tratar la HAS, todavía tienen indicaciones donde la evidencia demuestra su beneficio como es el caso de la **Insuficiencia Cardíaca y La Enfermedad Cardíaca isquémica**, ambas condiciones altamente prevalentes en quienes padecen DM y HAS. Estudios como el CIBIS, MERIT-HF, COPERNICUS han demostrado que el uso de beta- bloqueadores puede aumentar la supervivencia y disminuir las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca y DM.

Algunos beta-bloqueadores han mostrado efectos favorables sobre el aspecto metabólico de la DM como lo reveló el estudio GEMINIS. Por lo que se debe tomar en cuenta que aunque con similitudes de grupo, no todos los beta-bloqueadores son iguales y debe considerarse el uso de aquellos que han demostrado beneficio en condiciones específicas.

\* Médico Cardiólogo. Servicio de Medicina I-Cardiología, Hospital de Clínicas. La Paz, Bolivia. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Cardiología. Miembro Titular de la ASOBAT.



## 18. Cuáles son los Pasos en el Manejo de la Hipertensión Arterial (HAS) en los Pacientes con Diabetes?

Prof. Samuel Córdova Roca, MD\*

### Magnitud del problema:

La prevalencia de la HAS en Latinoamérica está entre 25 a 35% de la población (> 140/90 mmHg). La prevalencia en pacientes con enfermedad coronaria fue de 54% (AFIRMAR study) y entre 1,000 diabéticos fue de 78% (GOLD study).

La OMS estima que una presión arterial (PA) sistólica sub-óptima (>115 mmHg) es responsable del 62% de la enfermedad cerebrovascular y del 49% de la enfermedad isquémica del corazón.

La HAS raramente está aislada; en la mayoría de los individuos tiene asociada uno o mas factores de riesgo cardiovascular (CV), como diabetes, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, etc. La HAS está sola en apenas 14% de los pacientes; los restantes 86% presentan de 2 a 4 factores de riesgo adicionales.

Los beneficios de bajar la PA son disminución del riesgo de 25% de infarto de miocardio, 40% ictus y 50% insuficiencia cardiaca (ICC). En Latinoamérica apenas un 10 % de los pacientes con HAS tienen controlados sus valores de PA.

El riesgo de mortalidad CV se duplica con cada incremento de PA 20/10 mmHg y es importante estratificar el compromiso vascular para establecer el pronóstico

### Qué droga usar?:

De acuerdo al estudio ALLHAT:

- Los diuréticos deberán jugar un papel prominente en la terapia antihipertensiva inicial
- Medicación antihipertensiva múltiple es usualmente necesaria para alcanzar las metas de PA
- Los IECA pueden no ofrecer ventajas únicas en diabetes no complicada
- Los antagonistas de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada son seguros y bien tolerados

El control estricto de la PA tuvo una reducción significativa en los puntos finales relacionados a la diabetes, incluyendo muerte y enfermedad microvascular. La IC y el ictus fueron reducidos en forma importante (UKPDS).

La terapia basada en amlodipina ± perindopril confiere una ventaja sobre aquella con atenolol ± tiazida en todos los puntos finales CV mayores, mortalidad de toda causa y diabetes de nuevo comienzo (ASCOT). En el Losartan Intervention For

Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): subgrupo de diabetes, los pacientes que recibieron losartán tuvieron menos eventos CV que el grupo con atenolol.

### Qué meta alcanzar?:

En el estudio HOT, el subgrupo de pacientes con DM tuvo un 51% de reducción en eventos CV en el grupo blanco de PA diastólica <80 mmHg comparado con el grupo blanco <90 mmHg (p=.005).

El estudio ACCORD concluye "En pacientes con DM con riesgo alto para eventos cardiovasculares, un blanco de PA sistólica de menos de 120 mm Hg, comparado con otro de menos de 140 mm Hg, no reduce la tasa de resultado compuesto de eventos cardiovasculares mayores fatales y no fatales".

### Monoterapia o terapia combinada?:

Para el control adecuado de la HAS son necesarias múltiples drogas antihipertensivas. Al asociar una segunda droga de diferente clase, podemos prácticamente doblar la eficacia y el empleo de 3 diferentes drogas puede triplicar la eficacia antihipertensiva. Se ha demostrado que usando tres drogas en baja dosis se reduce el ictus en dos tercios y la enfermedad cardiaca en la mitad.

### Conclusiones:

- La hipertensión está presente en 40-60% de pacientes con DM.
- Mas del 70 % de los pacientes necesitan más de una droga y debe considerarse la terapia combinada desde el inicio.
- Usar preferentemente bloqueadores del sistema renina angiotensina (IECA, ARA II), también son útiles los diuréticos y bloqueadores de canales de calcio.
- Los beta bloqueadores en combinación con IECA y ARA II proveen reducción adicional de la PA y son eficaces en pacientes con cardiopatía isquémica
- Las metas del tratamiento de la hipertensión no son alcanzadas en muchos pacientes con DM.
- Los pacientes con DM recientemente diagnosticada requieren una valoración completa de la PA, con una terapia de descenso de la PA incluyendo cambios de estilo de vida y agentes antihipertensivos.
- Bajar la presión arterial en personas con DM ofrece mayores beneficios en términos de prevención de complicaciones vasculares que bajar la glicemia.

\* Profesor Emérito de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Servicio de Medicina I-Cardiología, Hospital de Clínicas. La Paz, Bolivia.

## 19. Perspectivas de la Diabetes Mellitus tipo 2 en Latinoamérica

Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza\*

La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM) en Latinoamérica es alta y aumentando más de lo que se tenía previsto; la causa de esto es debido al aumento del sobrepeso generado por la inactividad física y alimentación no saludable que cada vez es más habitual. Como ejemplo de lo anterior en Chile en el año 2003 la prevalencia de DM era de 6.0% y la encuesta de 2010 reveló una prevalencia del 9.4%.

Es importante que los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con DM tengan siempre presente la historia natural de la misma, que comienza con la susceptibilidad genética heredada por tener historia de familiares directos con DM; sigue la inactividad física y alimentación no saludable, que generan sobrepeso con el consecuente aumento de la resistencia a la insulina y/o aumento de la producción hepática de glucosa con la aparición de tolerancia alterada a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas (prediabetes). La célula beta del páncreas cada vez es capaz de liberar menor cantidad de insulina y alcanzamos los niveles diagnósticos de diabetes, hasta llegar a las complicaciones de la misma y la muerte. En las primeras etapas (susceptibilidad, inactividad y alimentación no saludable) si hacemos un buen plan de actividad física y una alimentación saludable, hacemos prevención de la DM, si estamos en la etapa de alteración de la glucemia en ayunas y/o intolerancia a la glucosa e intervenimos, podemos retrasar la evolución a DM, y finalmente si la persona tiene DM tipo 2 la intervención en esta etapa nos permitiría disminuir las complicaciones crónicas con un adecuado control de la enfermedad.

### ¿Qué hacer en prevención?

Se requieren políticas fundamentales donde los ministerios de educación de nuestros países pueden intervenir implementando tanto en la educación primaria como en la secundaria; materias teórico-prácticas sobre

alimentación saludable y actividad física, lo anterior debe ir acompañado de la implementación de comedores con nutrientes adecuados y espacios amables y adecuados para realizar actividad física.

### ¿Qué hacer para lograr un buen control?

Se requieren políticas fundamentales donde los ministerios de salud de nuestros países pueden intervenir proveyendo a los pacientes los elementos necesarios para el autocontrol, y facilitando la atención integral de los mismos por el equipo de salud, lo que debe ir acompañado de la creación de centros educativos para formar: educadores en DM, para instruir a los pacientes y para capacitar a los profesionales de la salud en esta enfermedad, así como centros o escuelas de formación de médicos entrenados en DM.

### ¿Qué hay en Latinoamérica?

Existen dos posibilidades de formación en diabetes: una formal en universidades, conducente a título que puede ser homologado en los distintos países, y otra no conducente a títulos homologables pero de buena calidad; ambas iniciativas son pequeñas en este momento con una producción de personal entrenado insuficiente para cubrir la demanda de atención generada por la alta prevalencia de la enfermedad.

Es importante resaltar que la Universidad Católica de Uruguay está en proceso de obtener por el ministerio de educación la aprobación de la especialidad en diabetología como especialidad troncal, es decir, puede ser hecha por un médico general después de un año de graduado.

### ¿Qué hay en Colombia?

Tenemos tres tipos de actividades: diplomados en diabetes, clínicas de diabetes y cursos cortos de formación en diabetes.

Colombia tiene alrededor de 46 millones de habitantes con aproximadamente un millón doscientos mil pacientes con DM; existen aproximadamente unos sesenta mil médicos y solo hay unos 150 endocrinólogos, situación que se repite en la gran mayoría de nuestros países, exceptuando a la Argentina y Uruguay.

En Colombia implementamos una actividad desde el año 1997 que la denominamos Clínicas Nacionales de Diabetes, donde en tres días intensivos formamos personal entrenado para atender a los pacientes con DM; a la fecha hemos realizado 32 clínicas nacionales habiendo capacitado a alrededor de 1,200 médicos.

Planes de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) periodo 2011-2013.

En este trienio tenemos planeado realizar una vez cada año un Curso Latinoamericano de Diabetes en cada uno de los 19 países de la región; hasta la fecha hemos realizado cuatro cursos: Barranquilla, Santiago de Chile, Santiago de los Caballeros y La Paz.

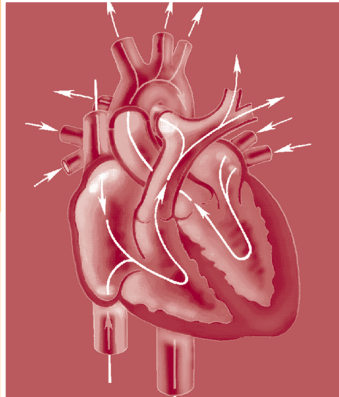
Estamos haciendo alianzas estratégicas con asociaciones y sociedades relacionadas con la DM para implementar programas cortos e intensivos para formar personal entrenado para la atención de los pacientes diabéticos. Hemos promovido la creación de la Escuela Latinoamericana de Diabetes por la Escuela de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes para realizar al menos una vez por año un curso intensivo de entrenamiento en diabetes de dos meses de duración (febrero y marzo) en la ciudad de Buenos Aires.

\*Presidente Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Director Ejecutivo Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT)

## Nuestra Actividad

La Asociación Boliviana de Aterosclerosis (ASOBAT) se reúne el tercer miércoles de cada mes en el auditorio de TECNOFARMA Las últimas sesiones fueron:

20/07/11	Tratamiento del riesgo CV en insuficiencia renal	Dra. Lourdes Escalera
17/08/11	Tabaco y riesgo cardiovascular	Dr. David Navia
21/09/11	Estrés oxidativo en estado postprandial Celebración del día del médico	Dr. Eligio Copari Tecnofarma



# Anexos

## 2012

16 y 17 de marzo	<b>III Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD.</b> Bogotá, Colombia. Informes: Prof. Dr. Iván Darío Sierra sycso79@yahoo.com
24 a 27 de marzo	<b>ACC's 61st Annual Scientific Session.</b> Chicago, USA
25 a 29 de marzo	<b>XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012)</b> to be held in Sydney, Australia.. www.isa2012.com
11 a 15 de abril	<b>XI Congreso Paraguayo de Medicina Interna.</b> Hotel Excelsior. Asunción, Paraguay. Informes: Dra. Cristina Jimenez mcjazzano@gmail.com
18 a 21 de abril	<b>World Congress of Cardiology (WCC) Scientific Sessions,</b> Dubai, United Arab Emirates. www.worldcardiocongress.org
3 a 5 de mayo	<b>Euro PRevent 2012.</b> Dublin, Irlanda
8 a 11 de mayo	<b>18th Pan-American Congress on Endocrinology. 8th Cuban Congress on Endocrinology.</b> Palacio de Convenciones. La Habana, Cuba
8 a 12 de junio	<b>72nd Scientific Sessions American Diabetes Association.</b> Philadelphia, PA, USA.
11 a 13 de julio	<b>III Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. VI Curso Internacional de Actualización en Diabetes.</b> La Paz, Bolivia. Informes: Prof. Dr. Samuel Córdova Roca samcordovaroca@gmail.com
9 a 12 de Julio	<b>3rd International Congress on Abdominal Obesity.</b> Quebec, Canada
16 a 18 de agosto	<b>XXV Congreso Sudamericano de Cardiología. XIV Congreso Paraguayo de Cardiología. IX Congreso de la ECOSIAC.</b> Hotel Bourbon y Centro de Convenciones Conmebol. Asunción, Paraguay.

## 2011

8 a 10 de septiembre	<b>Curso Avanzado de Obesidad y Metabolismo del Tejido Adiposo 2011.</b> San Antonio, Texas, USA
28 de septiembre a 1 de octubre	<b>Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT).</b> Asunción, Paraguay. Informes: Prof. Jorge Solano López solano@pla.net.py
5 a 8 de octubre	<b>VII Congreso Internacional de la Sociedad Cruceña de Medicina Interna, MEDINT-2011.</b> Hotel Los Tajibos, Santa Cruz, Bolivia
27 y 28 de octubre	<b>Curso de Actualización de Diabetes Mellitus- ASOBAT-ALAD-SOLAT.</b> Potosí, Bolivia
31 de octubre a 4 de noviembre	<b>28º Congreso Argentino de Medicina Interna (SMIBA). XIX Congreso Nacional de Medicina (SAM) AMA-UCA,</b> Puerto Madero. Buenos Aires, Argentina.
1 a 6 de noviembre	<b>Congreso Cubano de Diabetes.</b> Santa Clara, Cuba.
10 a 12 de noviembre	<b>XXII Congreso de la Sociedad Chilena de Endocrinología.</b> Hotel del Desierto. Antofagasta.
16 a 19 de noviembre	<b>Reunión Mexicana de Obesidad.</b> Puerto Vallarta, México.
4 a 8 de diciembre	<b>World Diabetes Congress Dubai.</b> Dubai International Convention and Exhibition Centre Sheikh Zayed Road Dubai, United Arab Emirates <a href="http://www.dicc.ae">http://www.dicc.ae</a>

### Autoridades de la SILAT

<b>Presidente</b> Dr. José E. Fernández-Britto Cuba	<b>Vocales</b> Dr. Andrei Sposito (Brasil) Dr. Hermes Xavier (Brasil) Dr. Juan Pedro-Botet (España) Dr. Manlio Favio Blanco (México) Dr. Gustavo Gil (México) Dr. Jorge Solano (Paraguay) Dr. José Manuel Silva (Portugal) Dr. Mario Espiga de Macedo (Portugal) Dra. Roxana Gambogi (Uruguay)
<b>Primer Vicepresidente</b> Dr. Pedro Marques da Silva Portugal	<b>Consejo de Ex presidentes:</b> Dr. Iván Darío Sierra (Colombia) Dr. Emilio Ros (España) Dr. Manuel Carrageta (Portugal)
<b>Segundo Vicepresidente</b> Dr. Jorge E. Torres Uruguay	
<b>Secretario</b> Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia	
<b>Vicesecretario</b> Dr. Armando Serra Cohelo Portugal	
<b>Tesorero</b> Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia	
<b>Vicetesorero</b> Dr. Jesús Millan España	

### Autoridades de la SOLAT 2009-2011

<b>Presidente</b> - Dr. Jorge Solano López Paraguay
<b>Vicepresidente</b> - Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia
<b>Secretaria</b> - Dra. Gabriela Vargas Serna Perú
<b>Tesorero</b> - Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia
<b>Coordinador Región Sur</b> - Dra. Rosana Gambogi Uruguay
<b>Coordinador Región Centro</b> - Dr. Antonio Mendes Neto Brasil
<b>Coordinador Región Norte</b> - Dr. David Montalbo México
<b>Fiscal</b> - Dr. Hermes Xavier Brasil
<b>Director Ejecutivo</b> - Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia
<b>Comité Ex Presidentes</b> - Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia
- Dr. Jorge E. Torres Uruguay
- Dr. José Emilio Fernández-Britto Cuba
- Dr. José Benigno Peñaloza Perú
- Dra. Silvia Lissman Uruguay
- Dr. Manlio Blanco México
- Dr. Hermes Xavier Brasil

Gentileza de:



**TECNOFARMA**

Para sus productos:

**COLMIBE**<sup>®</sup>  
atorvastatina + ezetimibe

La asociación superior para reducir el colesterol

Una opción diferente en Hipertensión Arterial

**ILTUX**<sup>®</sup>  
Olmesartán

**ILTUX**<sup>®</sup>HCT  
Olmesartán/HCT

ProteXión bien entendida